UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 2

Contribution à l'étude de la biopsie « cyto-hormonale » de l'endomètre

THÈSE

pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Février 1947

PAR

Jacques PAINTANDRE

Diplômé d'Hydrologie Thérapeutique et Médicale.
Diplômé de Médecine légale et de Psychiatrie

Né le 15 Septembre 1921, à Paris.

MEMBRES DU JURY ... MM. GARIPUY, *Président.*
SENDRAIL, MARQUES, LAZORTHES, *Assesseurs.*
LASSERRE, *Suppléant.*

IMPRIMERIE FORESTIÉ
MONTAUBAN

1947

PAINTANDRE (Jacques).
Contribution à l'Etude de la Biopsie « cyclo-hormonale » de l'Endomètre. — Montauban, Imp. Forestié, 1947, in-8° (84 pages).
(Thèse Médecine, Toulouse, N° 2).

PAINTANDRE (Jacques).
Contribution à l'Etude de la Biopsie « cyclo-hormonale » de l'Endomètre. — Montauban, Imp. Forestié, 1947, in-8° (84 pages).
(Thèse Médecine, Toulouse, N° 2).

PAINTANDRE (Jacques).
Contribution à l'Etude de la Biopsie « cyclo-hormonale » de l'Endomètre. — Montauban, Imp. Forestié, 1947, in-8° (84 pages).
(Thèse Médecine, Toulouse, N° 2).

PAINTANDRE (Jacques).
Contribution à l'Etude de la Biopsie « cyclo-hormonale » de l'Endomètre. — Montauban, Imp. Forestié, 1947, in-8° (84 pages).
(Thèse Médecine, Toulouse, N° 2).

PAINTANDRE (Jacques).
Contribution à l'Etude de la
Biopsie « cyclo-hormonale »
de l'Endomètre. — Montauban,
Imp. Foresté, 1947, in-8° (84
pages).
(Thèse Médecine, Toulouse,
N° 2).

Contribution à l'étude de la biopsie « cyto-hormonale » de l'endomètre

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET.
Assesseur	LEFEBVRE.
Doyens honoraires	BARDIER. GORSE.

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAIL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Anatomie	VALLOIS. CLERMONT.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Histologie et embryologie	N...	Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL.	Matière médicale	VINCENT.
Clinique médicale	TAPIE. ROQUES.	Clinique obstétricale	GARIPUY.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN.	Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.	Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R).	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Clinique de neurologie et psychiâtrie	RISER.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.	Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Physique biologique et médicale.	BUGNARD.	Histoire naturelle	DELAS.
Chimie et toxicologie	BRUSTIER.	Médecine légale et déontologie	PLANQUES.
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxillo-faciale	CALVET.	Bactériologie — Hygiène — Médecine sociale	ANDRIEU.
		Anatomie pathologique	FABRE (J.)
		Chimie biologique	MONNIER (P).

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Physiologie	M. BAISSET.	Obstétrique	M. GUILHEM.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY.	Obstétrique	GUILHEM.
Cours d'anat. physiol. et pathol. élém. aux élèves sages-femmes.	GUILHEM.	Clinique de la tuberculose	MOREL (L.).
Histologie	CALVET.	Botanique et cryptogamie	Mme Dulucq-Mathou
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P).	Chimie analytique	BLANC.
Chimie biologique	N...	Hydrologie et géologie	ASTRE.
Chimie minérale	BLANC.	Anatomie médico-chirurgicale	N...
Stomatologie	CADENAT.	Pharmacodynamie	BONHOURE.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.	Thérapeutique	N...
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.	Médecine du travail et Assurances sociales	BONHOURE.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.	Clinique O. R. L.	CLAUX.
Microbiologie	BOUISSET.	Parasitologie	LASSERRE.
Bactériologie	LAPORTE.	Neuro-chirurgie	LAZORTHES.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Histologie	MAYER.	Chirurgie	VIRENQUE. GRIMOUD. DIEULAFE. RIEUNAU.
Médecine	DARNAUD. GERAUD. GADRAT. DARDENNE. LAPORTE (J.)	Physique médicale	DAMBRIN (P.).
		Chimie	MARQUES. VALDIGUIE.
Anatomie	LAZORTHES.	Ophtalmologie	BLANC. DEODATI.

Secrétaire de la Faculté ..... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 Mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 2

Contribution à l'étude de la biopsie « cyto-hormonale » de l'endomètre

THÈSE

pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Février 1947

PAR

Jacques PAINTANDRE

Diplômé d'Hydrologie Thérapeutique et Médicale.
Diplômé de Médecine légale et de Psychiatrie

Né le 15 Septembre 1921, à Paris.

MEMBRES DU JURY ... MM. GARIPUY, *Président.*
SENDRAIL, MARQUES, LAZORTHES, *Assesseurs.*
LASSERRE, *Suppléant.*

IMPRIMERIE FORESTIÉ
MONTAUBAN

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

JE DÉDIE CE TRAVAIL

A ma mère, cette femme de devoir, cette femme de cœur aussi, si chère et si enthousiasmante, qui sut faire front à bien des événements contraires et qui, devant des turpitudes de toutes sortes, devant des vicissitudes extrêmes, eut l'initiative, le courage, la ténacité de créer un instrument de travail solide, et cela, seule, peu conseillée, à l'orée d'une période difficile, sans toutefois abdiquer les obligations morales contractées envers les siens, à seules fins de m'offrir des études et de me permettre de réaliser ce pourquoi j'avais de l'inclination.

A MON ONCLE LOUIS PAINTANDRE,

qui me donna généreusement la place de son fils
pendant une année d'étude.

AUX MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LE PROFESSEUR ROBERT GARIPUY,

Professeur de Clinique Obstétricale,
Chirurgien-Accoucheur des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MON JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SENDRAIL,

Professeur de Pathologie générale
et de Médecine Expérimentale.
Mainteneur des Jeux Floraux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MARQUES,

Professeur agrégé de Physique médicale,
Sous-Directeur du Centre régional Anticancéreux de Toulouse,
Electro-Radiologiste en Chef des Hôpitaux de Toulouse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LAZORTHES,

Professeur agrégé d'Anatomie,
Chef du Service de Neurochirurgie
du Centre régional Anticancéreux de Toulouse.

MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE,

Chargé de Cours à la Faculté,
Médecin Phtisiologue des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur GAYRAL,

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques,

Chef de Clinique à la Faculté.

Chef d'orchestre de ce travail,

souventes fois aussi l'exécutant.

A Monsieur le Docteur LATCHÉ,

Chef de Clinique à la Faculté.

Auteur du Chapitre III,

Conseiller précieux.

A MES MAITRES

A MES AMIS,

A MES CAMARADES D'ETUDE

SOMMAIRE

INTRODUCTION.

CHAPITRE PREMIER. — *Exposé général de la méthode. — Son principe.*

CHAPITRE II. — *Rappel de la physiologie utéro-ovarienne et du cycle endomètrial physiologique.*

CHAPITRE III. — *Technique du prélèvement et manipulations histo-physiologiques.*

CHAPITRE IV. — *Les conditions d'interprétation des biopsies endomètriales.*

CHAPITRE V. — *Observations.*

CHAPITRE VI. — *Les anomalies morphologiques de l'endomètre.*

CHAPITRE VII. — *Classement des observations.*

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La biopsie endomètriale est un procédé d'investigation biologique relativement récent, mais qui connaît un succès considérable et qui a déjà suscité de nombreux travaux.

La facilité et la fidélité de cette méthode, l'intérêt pratique de son application à de nombreux cas de gynécologie expliquent cet essor. Sur un plan plus spéculatif, c'est encore une des rares méthodes qui se rapprochent le plus de l'idéal de tout biologiste et de tout clinicien : figurer sous un aspect structural donné, un état physiologique ou physio-pathologique précis ; d'où encore son nom de « diagnostic cyto-hormonal » qu'on lui donne souvent.

On comprend qu'une immense quantité de documents aient été réunis, suscitant de très nombreux travaux. Et à tout dire, il faut bien reconnaître que ce champ est à peu près défriché et qu'il est réellement prétentieux de vouloir dire du neuf là dessus après les auteurs de langue anglaise et même après les publications des seuls auteurs français tels MORICARD, VARANGOT, COTTE ; leurs statistiques portent sur un nombre d'observations qui parfois dépassent le millier. Ces auteurs ont pu ainsi dresser un véritable atlas des états normaux et pathologiques de la muqueuse utérine et élargir grandement le champ des interprétations physiopathologiques.

Les documents qui nous ont été confiés sont en nombre infiniment plus réduit, et notre contribution à l'étude de cette question ne saurait en rien viser à un effet quantitatif qui ne permettrait que des redites.

Nous avons tenté, sur le nombre relativement restreint de nos observations, de faire une étude détaillée de la structure endomètriale en fonction de l'observation clinique aussi approfondie et suivie que possible. Nous ne consacrerons d'ailleurs que peu de textes aux observations, qui rentrent dans un cadre histo-physio-pathologique préétabli nettement, pour nous consacrer à une étude approfondie des aspects atypiques en les confrontant au contexte clinique et à l'évolution ultérieure sous l'influence habituelle d'une thérapeutique hormonale.

Puisse cette manière de traiter cette question être notre excuse à la modestie du chiffre des observations recueillies, (inhérente d'ailleurs à des conditions matérielles de situation); les cas qui nous ont été confiés par M. le Professeur GARIPUY et ses chefs de Clinique MM. PONTONNIER et LATCHE concernent tout de même les documents recueillis pendant plus de deux années.

A ce propos, je remercie M. le Professeur GARIPUY de son aide et de ses conseils, ainsi que M. LATCHÉ, Chef de Clinique, qui a eu l'amabilité d'élaborer le chapitre III, ayant trait à la technique proprement dite de l'exploration.

En ce qui concerne M. GAYRAL, Chef de Clinique, il est de mon devoir de reconnaître que c'est lui qui a charpenté ce travail et que sur bien des points même, il en a sculpté le détail.

Malgré ces aides précieuses, cet ouvrage pêche par sa pauvreté iconographique; nous nous en excusons en arguant de la difficulté quasi insurmontable que nous avons rencontrée pour faire insérer dans ce travail schémas et reproduction de coupe, et dans des temps normaux, et dans des conditions correctes.

CHAPITRE I

Exposé général de la Méthode
Son principe

Que faut-il entendre par biopsie de l'endomètre ?

Faire une biopsie, c'est aller prélever une partie d'un tissu vivant, dans le but de l'examiner au microscope, d'essayer de déterminer s'il est normal ou non et, partant, d'aider à l'établissement du diagnostic.

Faire une biopsie de l'endomètre, c'est donc aller prélever, par un moyen simple, par voie vaginale, en franchissant le col utérin, une parcelle de la muqueuse de la matrice, muqueuse appelée aussi endomètre, dans le but de l'examiner du point de vue histologique.

L'intérêt de la biopsie pour la muqueuse utérine est évident car le microscope permet de suivre les modifications morphologiques périodiques de l'endomètre, au cours du cycle menstruel, modifications qui avaient déjà été signalées en 1908 par Hirtschmann et Adler.

Ces transformations morphologiques sont sous la dépendance du fonctionnement de l'ovaire et, c'est à Schrœder, en 1912, que revient le mérite d'avoir mis en évidence les rapports étroits existant entre le cycle endomètrial et le cycle ovarien.

CHAPITRE II

Rappel de la Physiologie utéro-ovarienne et du Cycle endomètrial physiologique

Le lecteur nous pardonnera de faire ici un bref rappel de la physiologie utéro-ovarienne.

Donnons la parole pour cela à notre Maître, le Professeur VIRENQUES, qui a exposé mieux que nous ne saurions le faire cette question dans son cours de Gynécologie. C'est le Professeur VIRENQUES qui parle durant tout ce rappel.

A partir de la puberté, l'organisme subit une série de modifications cycliques destinées d'abord à provoquer la maturation et la ponte d'un œuf fécondable, ensuite à rendre l'utérus capable d'assurer la fixation et le développement de l'œuf fécondé ; c'est le cycle menstruel. Après trente années environ de fonctionnement régulier, l'ovaire régresse ; c'est le stade de la ménopause.

Passons en revue les phénomènes qui caractérisent les diverses étapes génitales de la femme.

Les recherches poursuivies depuis longtemps sur la physiologie de l'appareil génital, ont montré que son activité est conditionnée par le fonctionnement de l'ovaire, lui-même sous le contrôle du centre di-encéphalo hypophysaire ;

a) l'activité de l'ovaire est réglée par des substances d'origine hypophysaire, hormones dites gonadotropes ; la suppression des sécrétions hypophysaires expérimentalement réalisée par la destruction de l'hypophyse provoque l'atrophie de l'ovaire et de l'appareil génital.

b) l'ovaire agit sur le reste du tractus génital par d'autres hormones ; les unes, hormones oestrogènes sont capables de déterminer chez l'animal impubère ou chez l'animal castré les manifestations caractéristiques du rut ; les autres, hormones du corps jaune ont pour rôle essentiel d'amener la muqueuse utérine à l'état qui permet la nidation de l'œuf.

Aussi, avant d'aborder le fonctionnement général du système de la synthèse physiologique, il est bon de rappeler quelques-unes des propriétés chimiques et physiologiques de ces hormones.

HORMONES

Elles sont au nombre de 4 :

— 2 sont sécrétées par l'ovaire, la folliculine et la progestérone ou lutéine ; leur existence est formellement assurée, on connaît leur formule chimique et on a pu réaliser leur synthèse.

— 2 autres sont d'origine hypophysaire, la gonado-stimuline A et la gonado-stimuline B. La première règle la sécrétion de la folliculine, la seconde règle la sécrétion de la progestine ; l'existence de ces 2 dernières hormones n'a de critères que physiologiques. Peut-être n'y a-t-il qu'une seule gonado-stimuline à effet « A ou B » selon le moment d'application au cours du cycle !

A) *Hormones oestrogènes, la Folliculine.*

C'est l'hormone essentielle de la génitalité féminine. Elle doit son nom à l'organe qui lui donne naissance (follicule ovarien qui sera étudié ultérieurement) ; on l'extrait facilement des urines par où elle est éliminée à certains moments en grande quantité ; on l'obtient également par synthèse.

Chimiquement elle appartient à une série de corps dérivés du cholesterol.

Plus intéressantes pour nous sont ses propriétés biologiques :

a) la folliculine exerce surtout son activité sur les parties de l'appareil génital dérivées des canaux de MULLER.

— son action primordiale, c'est la prolifération utérine; le muscle utérin atteint 5 à 10 fois son volume primitif; en outre l'endomètre quadruple d'épaisseur, en même temps qu'apparaissent de nombreuses glandes.

— sa 2e action est la kératinisation de la muqueuse vaginale (apparition de grandes cellules vaginales anuclées; leur présence est utilisée chez la souris castrée sous le nom de test d'Allen et Doisy).

b) elle produit la prolifération de la mamelle par multiplication des acini.

c) son action s'étend plus loin encore: elle agit sur l'hypophyse; les fortes doses de folliculine accroissent la proportion d'hormones gonadotropes B et inhibent la production du principe de maturation folliculaire, hormone A.

B) *Progestine ou Lutéine ou Progesterone.*

Elle doit son nom à l'organe qui lui donne naissance, le corps jaune; aujourd'hui, elle n'est plus extraite du corps jaune mais elle est préparée chimiquement en partant du cholestérol.

Physiologiquement, ses actions sont les suivantes:

1°) l'action primordiale, c'est la transformation pré-gravidique de l'endomètre; cette action consiste à provoquer le développement de l'endomètre, en vue de la nidation de l'œuf quand il a déjà subi l'action de la folliculine; la muqueuse prend un aspect tortueux (dentelle d'Ancel et Bouin) et sécrétoire (glycogène).

2°) elle agit en outre sur le tonus du muscle utérin. Sur un animal soumis à son action, l'utérus ne se contracte plus sous l'effet de l'extrait de post-hyrophyse.

3°) elle inhibe à partir d'un certain seuil, la sécrétion lutéostimulante de l'hypophyse (hormone B), ce qui permet la disparition du corps jaune; en cas de grossesse, le placenta source de prolan B, se substitue à l'insuffisance hypophysaire et favorise la survie du corps jaune.

En résumé, le rôle essentiel de la lutéine est de favoriser la gestation ; à ce titre, elle mérite bien le rôle d'hormone de la mère que lui attribuent certains auteurs par opposition à la folliculine, hormone de la femme. Il est important de noter que l'action de la lutéine doit dans tous les cas être précédée d'une imprégnation folliculinique ; ces 2 hormones se complètent et la succession harmonieuse de leur sécrétion règlera ainsi que nous le verrons plus loin, le déroulement du cycle normal et la chronologie régulière de la menstruation.

c) *Hormones Gonadotropes et Prolans.*

Elles sont (on le pense du moins) au nombre de 2 et agissent, répétons-le, sur le système génital uniquement par l'intermédiaire des glandes sexuelles.

— La gonado-stimuline A commande la maturation folliculaire, donc déclanche la sécrétion de la folliculine.

— La gonado-stimuline B, agit sur la thèque ovarienne et transforme le follicule hémorragique en corps jaune.

Mais les hormones gonadotropes ne sont pas les seules à présenter une action identique ; il faut en rapprocher les prolans A et les prolans B qui ont une action biologique comparable aux gonado-stimulines A et B.

Ce sont des polypeptides qu'on trouve dans les urines ou le sang des femmes enceintes ; ils sont d'origine placentaire.

C'est sur la présence du prolan dans l'urine qu'est basée la réaction biologique de la grossesse (réaction d'Ascheim-Zondeck).

SYNTHÈSE PHYSIOLOGIQUE

Connaissant les différentes hormones, passons rapidement en revue les phénomènes hormonaux qui caractérisent les diverses étapes de la vie génitale de la femme.

La Puberté.

Sous l'influence de l'hormone hypophysaire folliculo-stimulante A, il se produit une croissance des follicules primordiaux, qui rappelons-le, au point de vue embryologique, résultent du bourgeonnement de l'épithélium germinatif de WALDEYER (cordons de Valentin PFLUGER).

Cette croissance des follicules primordiaux s'accompagne d'une sécrétion lentement progressive de la folliculine ; celle-ci entraîne par voie de conséquence :

— le développement de l'utérus et des trompes ;

— le développement des seins ;

— l'apparition des caractères sexuels secondaires organiques et psychiques.

Lorsque le taux de la folliculine dans le sang atteint un certain seuil, cette substance inhibe l'activité A de l'hypophyse au profit du principe B et l'intervention de la progestérone va permettre le déroulement complet du cycle et l'apparition des premières règles.

Cycle Menstruel.

L'ovaire comprend classiquement 2 zones : une zone médullaire formée de tissu conjonctif dans lequel cheminent des vaisseaux et des nerfs ; une zone corticale revêtue d'un épithélium simple dont le chorion contient quelques milliers de petites vésicules ; ce sont les follicules ovariens. Si la plupart de ces vésicules sont appelées à dégénérer, d'autres évolueront d'une manière bien déterminée ; tous les mois, il va se passer le phénomène suivant :

1°) au début du cycle menstruel, c'est-à-dire après les règles précédentes, le fait initial, c'est la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone de maturation A en quantité progressivement croissante (retrouvée par l'analyse d'urine) ;

2°) cette sécrétion provoque la maturation du follicule.

L'ovocyte né de la différenciation des cordons cellulaires est dès son apparition entouré d'une gaine épithéliale (granulosa) ; puis, sous l'influence de l'hormone A, les cellules de la

granulosa se multiplient et un microkyste se forme rempli de liquor folliculi, liquide aqueux qui entoure l'ovule proprement dit ; ce follicule qui porte le nom de follicule de De Graaf, sécrète une hormone, la folliculine également en quantité croissante, qu'on retrouve dans le sang et dans les urines ; cette hormone est, avons-nous déjà dit, nécessaire à la prolifération de l'endomètre et au développement de l'utérus ;

3°) vers le 15e jour du cycle, le follicule éclate, libère l'ovule qui, recueilli par le pavillon, fait sa descente vers l'utérus : c'est à ce moment que l'hypophyse produit l'hormone B qui transforme en « corps jaune » la cicatrice du follicule et une couche cellulaire spéciale produite dans le stroma ovarien autour du follicule (couche dite thèque interne).

4°) le corps jaune, toujours sous l'influence de l'hormone B, va sécréter une quantité progressivement croissante de lutéine qu'on trouve dans l'urine ; cette progestine ou lutéine a un triple but, qui ne s'exercera d'ailleurs complètement que si l'œuf est fécondé ;

— achever la transformation de l'endomètre, commencée par la folliculine, de manière à lui permettre de recevoir l'œuf et de le nourrir, s'il y a fécondation. La muqueuse utérine se transforme, elle s'épaissit et se gonfle, les glandes se développent, elles s'allongent et se gorgent de sucs ; elles forment de larges cavités dilatées et bien apparentes ; les capillaires sanguins se gonflent également et se remplissent de globules rouges et de globules blancs ;

— empêcher une nouvelle ovulation en inhibant les effets de l'hormone de maturation ;

— s'opposer aux contractions prématurées du muscle utérin.

En somme, alors que la folliculine agit sur l'ensemble du tractus génital, la lutéine concentre son action sur l'utérus et le transforme en un véritable berceau pour recevoir l'œuf fécondé ;

5°) On arrive alors au stade prémenstruel ; il y a à ce moment-là dans le sang un maximum de lutéine et de folliculine ; automatiquement cet excès d'hormones ovariennes déterminera un ralentissement de la sécrétion des hormones gonado-sti-

mulantes; alors, vont s'arrêter les sécrétions ovariennes de folliculine et de progestine privées de leurs excitants hypophysaires.

Dès lors, rien ne maintient plus l'édifice endomètrial qu'ont édifié successivement la folliculine puis la lutéine.

Cet édifice s'effondre et s'élimine; la muqueuse épaissie et succulente se flétrit et revient sur elle-même, l'effondrement de l'édifice laisse béants les vaisseaux qui sillonnaient sa base; le sang s'échappe, c'est le sang menstruel.

On voit, en somme, que dans le cycle de la menstruation l'hémorragie utérine des règles vient seulement signer la régression de la muqueuse utérine dont la préparation à la nidation a été inutile: l'hémorragie menstruelle, c'est le témoin de l'avortement ovulaire;

6°) Mais l'absence des hormones ovariennes dans le sang va provoquer immédiatement le réflexe humoral de déclanchement hypophysaire; alors la glande recommence à sécréter l'hormone de maturation et le cycle reprend.

Voilà donc les différentes phases du cycle menstruel:

— phase folliculinique;
— ponte ovulaire vers le 15e jour;
— phase lutéinique;
— hémorragie cataméniale du 28e jour.

Grossesse.

Lorsqu'a lieu la fécondation, les travaux de Knaus et d'Ogino, cherchant à fixer la période où la conception doit se faire, concluent qu'elle se passe entre le 11e jour et le 19e jour avant les règles, mais ces chiffres n'ont rien d'absolu.

Les hormones gonado-stimulantes, excitatrices des fonctions ovariennes (hormones beaucoup plus d'origine placentaire qu'hypophysaire, les prolans), font subsister le corps jaune qui va sécréter en abondance la lutéine.

Ainsi, l'endomètre forme les membranes et nourrit l'œuf tandis que les fibres utérines deviennent partiellement réfractaires aux incitations contractiles qui pourraient amener l'avortement.

Mais, sous l'action du prolan A, la folliculine s'accumule progressivement, si bien que vers le 9e mois, au moment du travail, elle domine la lutéine, d'ailleurs en voie de régression, et, levant l'inhibition que cette dernière hormone entretenait sur la contraction de l'utérus, elle permet à l'action ocytocique de l'hypophyse postérieure de se produire : l'accouchement commence.

Ménopause.

Au début de l'âge critique, les follicules cessent de se rompre et de se transformer en corps jaune ; ils deviennent kystiques ; il en résulte une phase d'hyper-folliculinémie, qui à la longue amène l'inhibition de la glande gonado-stimulante de l'hypophyse.

Mais à cette phase hyper-folliculinémique, va succéder la période d'atrésie des follicules d'où atrophie sénile de l'appareil génital. Le prolan A n'étant plus freiné par la folliculine, va de nouveau apparaître avec abondance dans les urines, mais son excrétion est désormais sans objet.

Du point de vue anatomie pathologique, on distingue trois aspects :

1°) un aspect folliculinique ;
2°) un aspect folliculinique intermédiaire ;
3°) un aspect folliculino-lutéinique.

1°) L'aspect folliculinique commence, si la femme est normale, dans les premiers jours qui succèdent à la menstruation, mais est surtout caractéristique au moment de la rupture du follicule, c'est-à-dire aux environs du 15e jour du cycle.

Jusqu'aux environs du 10e jour qui suit la menstruation, le vacuome des cellules épithéliales des tubes glandulaires est formé par un amas réticulé et condensé. Il est constitué par un amas de grains anastomosés qui forment un amas de forme grossièrement cylindrique. Vu de profil, le vacuome apparaît comme un amas juxtanucléaire d'aspect vaguement rectangulaire. Vu de face, c'est au contraire une couronne qui semble

surmonter le noyau. La coloration par le mucicarmin ne permet pas de colorer le cytoplasme. S'il existe un produit neutre dans la lumière du tube glandulaire, ces substances se colorent généralement par le mucicarmin. Cet état se trouve à la fois à la partie superficielle et profonde des tubes.

Par ailleurs les tubes glandulaires sont rectilignes et réguliers, constitués par un épithélium en voie de prolifération intense. Le diamètre de ces tubes est de 80 MU environ. Le noyau de chaque cellule de cet épithélium est basal et proliférant. On ne trouve pas de glycogène. Le chorion est œdémateux, la trame réticulaire péritubulaire peu développée. Il n'y a pas d'hémorragies dans le chorion et enfin le peloton terminal des artères spiralées est peu développé.

2°) Dans l'aspect folliculinique intermédiaire, les noyaux des épithéliums sont devenus médians ; il existe une zone claire basale à la partie inférieure de chaque cellule épithéliale. Le diamètre des tubes est de 180 MU environ. A la base des cellules épithéliales, on trouve également du glycogène ; il existe quelques inclusions apicales, un œdème du chorion très marqué et un début d'allongement et d'enroulement oblique des tubes.

3°) L'aspect folliculino-lutéinique correspond chez la femme normale à la deuxième moitié du cycle ; l'aspect le plus caractéristique est obtenu aux environs du 25e jour.

Aux environs du 20e au 25e jour, lors de la présence du corps jaune dans l'ovaire, le vacuome des cellules de l'épithélium utérin se modifie. Le cytoplasme est devenu beaucoup plus abondant au pôle apical de la cellule où se trouve accumulé le matériel sécrété.

Les vacuoles les plus nombreux sont au contact du noyau. On trouve quelques éléments vacuolaires dispersés vers le pôle apical de la cellule.

La coloration par le mucicarmin montre que le pôle apical de la cellule est devenu colorable. Cette coloration reste partielle et n'existe que dans la partie tout à fait superficielle du pôle apical de la cellule. Sur les préparations fixées par la technique de Da Fano et colorées par le mucicarmin suivant la

méthode de MASSON, on a un aspect très caractéristique. Au contact du noyau coloré en bleu et situé dans la partie basale de la cellule, vers le pôle apical, on trouve le vacuome formé par des grains noirs imprégnés par l'argent. Au-dessus du vacuome, le cytoplasme est coloré en jaune clair par le safran, et, le bord libre de la cellule qui représente son pôle apical est coloré en rouge par le mucicarmin. On à ainsi une image d'ensemble très caractéristique et qui peut être un excellent critère morphogogique de l'état pré-menstruel.

Dans les conditions normales, les cellules du chorion ne subissent pas de modifications très importantes ; leur vacuome reste peu important et se limite à quelques grains juxta-nucléaires.

Hors de la transformation déciduiforme ou de la transformation déciduale, ces cellules subissent des transformations considérables. Leur cytoplasme se surcharge de glycogène et le vacuome est formé par un énorme amas de vacuoles. Ces transformations n'existent pas au cours du cycle génital normal avec menstruation normale.

Par ailleurs, les noyaux des épithéliums sont redevenus dans une position basale ; les mitoses sont rares ; le glycogène est en très faible quantité et uniquement apical ; le diamètre des tubes est de 120 à 150 MU. Il existe des houppes cellulaires dans la paroi du tube et des épines conjonctives inter-cellulaires.

Pour schématiser ce cycle endomètrial normal, disons qu'à la période de croissance des follicules ovariens correspond une phase de prolifération de la muqueuse utérine progressant jusqu'à la ponte ovulaire. Il convient d'insister sur le fait, comme SCHRŒDER le fit le premier, que le changement de morphologie des glandes utérines et l'apparition de l'activité sécrétoire dans leur épithélium est contemporain de la transformation des follicules de DE GRAAF en corps jaune ; on peut ainsi diviser le cycle endomètrial en trois phases :

— *une phase de prolifération,* commençant après la menstruation durant jusqu'au quinzième jour du cycle environ et destinée à réparer la perte tissulaire subie au cours des règles ;

— *une phase de « sécrétion » ou de « fonction »* contempo-

raine de la formation et de l'évolution du corps jaune, préparant la nidation de l'œuf ;

— *une phase de destruction,* caractérisée par l'élimination massive de la muqueuse et extériorisée par l'hémorragie menstruelle.

La phase de prolifération est uniquement due à l'action de la folliculine et la phase de sécrétion est la conséquence de l'action synergique de la folliculine et de la lutéine.

L'endomètre est donc chez la femme un des tissus récepteurs les plus sensibles à l'action des deux hormones sexuelles femelles ; c'est en quelque sorte, le « miroir de l'activité ovarienne ». Aussi, la biopsie de la muqueuse utérine est-elle un moyen commode de se renseigner sur le fonctionnement de la glande génitale femelle. MORICARD a eu le grand mérite d'insister le premier en France sur l'intérêt de cette exploration « cyto-hormonale » qui permet d'apprécier plus sûrement et plus simplement que l'étude de l'hormoménie et de l'hormonurie, le degré, le mode et la nature de la sécrétion ovarienne. On sait en effet aujourd'hui que la quantité d'hormones éliminées dans les urines ne mesure pas l'activité d'une glande endocrine parce que :

1°) une même hormone peut avoir des origines très diverses :

2°) le mode de l'élimination des hormones par le rein reste indéterminé.

En se basant sur les acquisitions expérimentales et par un raisonnement déductif, on peut donc admettre que la constatation d'une image de « prolifération » dans l'endomètre permet de conclure à la présence dans l'organisme de quantités relativement importantes de folliculine en circulation. Avec une approximation qui doit être voisine de la certitude, on peut alors affirmer qu'il existe dans l'ovaire au moins un follicule qui fonctionne. De même, si l'on trouve dans l'endomètre des images de « sécrétion », on est amené à conclure qu'il existe un corps jaune en activité.

La biopsie de l'endomètre constitue donc un test morphologique au même titre que la recherche de la kératinisation va-

ginale chez la rate castrée, l'étude du déciduome provoqué chez la lapine ou le déclanchement artificiel de la maturité sexuelle chez la souris impubère ; c'est une méthode facile (la technique sera exposée plus loin) qui supplée à la carence fatale des dosages hormonaux et qui est totale étant donné que l'on examine le récepteur.

A côté de l'hormonurie que nous avons critiquée plus haut, d'autres méthodes d'investigation existent ; elle ne semblent permettre que la reconnaissance des troubles importants de la glande génitale féminine.

Ces procédés récents sont :

1°) la « chimie de la glaire cervicale », glaire prélevée au laboratoire et sur laquelle on se livre à des dosages protidiques, lipidiques et autres.

2° la « tonométrie utérine » qui constitue le deuxième procédé nouveau ; le principe en est très simple : sous l'influence de la post-hypophyse, au stade folliculinique, l'utérus se contracterait et, au stade lutéinique, ne se contracterait pas. Les contractions sont enregistrées par un manomètre branché sur un ballon gonflé introduit préalablement in utéro.

CHAPITRE III

Technique du Prélèvement biopsique et Manipulations histo-pathologiques

Précisons qu'il s'agit ici de biopsie fonctionnelle de la muqueuse utérine, à l'exclusion de toute biopsie faite en vue du diagnostic d'une lésion organique, c'est-à-dire d'un néoplasme du corps utérin. En effet, la biopsie de la muqueuse utérine se trouve indiquée, en pratique gynécologique, dans deux cas qui exigent des techniques toutes différentes :

1°) le premier cas sort du cadre de notre étude : lorsqu'on soupçonne cliniquement un néoplasme utérin, il est nécessaire de prélever la totalité de la muqueuse par un curettage après large dilatation du col ;

2°) au contraire, si la clinique permet d'écarter toute crainte de cancer du corps utérin, l'étude de la muqueuse, du point de vue fonctionnel, n'exige de la biopsie qu'une parcelle de muqueuse.

Conditions d'une bonne biopsie fonctionnelle.

1°) Le prélèvement doit se faire sur la muqueuse de la partie supérieure des faces et sur le fond de l'utérus .Il faut donc éviter de prélever un fragment de la partie inférieure du corps et surtout du canal cervical.

2°) La parcelle de muqueuse doit avoir un volume suffisant pour que l'on puisse faire sur la coupe un examen cytologique des glandes.

3°) La biopsie doit être facile et sans danger.

4°) Enfin, elle doit être indolore si l'on veut que les femmes consentent à subir plusieurs examens répétés, ce qui est souvent nécessaire.

Instrumentation.

1°) La curette présente plusieurs inconvénients :

a) Elle nécessite une dilatation du col, à moins qu'elle ne soit de très petites dimensions.

b) Si elle permet facilement d'enlever un fragment de muqueuse, il est beaucoup plus difficile de le ramener au dehors, et l'on risque de perdre en route un fragment trop petit ou mélangé à des caillots.

c) On risque de ramener avec elle autant de muqueuse cervicale que de muqueuse corporéale.

d) Le maniement est parfois douloureux.

2°) L'instrumentation du Professeur COTTE est ainsi décrite par son auteur :

« Ce sont des tubes calibrés d'un centimètre de long environ, qui répondent aux bougiens de HEGAR, n° 6, 7, 8 et qu'on monte sur une tige à l'aide de laquelle on va les pousser jusqu'au fond de l'utérus. Leur extrémité distale légèrement conique permet de les introduire facilement dans la cavité utérine. L'autre extrémité est au contraire excessivement tranchante ; c'est elle qui, après introduction du tube dans la cavité utérine, va permettre en raclant la paroi antérieure ou la paroi postérieure de l'utérus, de prélever un fragment de la muqueuse. Celui-ci va donc rester inclus à l'intérieur du tube et ne subira de ce fait aucun dommage au moment où l'on sortira l'appareil. Pour éviter que celui-ci dont les bords sont tranchants n'accroche l'isthme au passage, il suffit au cours de la dilatation préalable d'introduire une bougie d'HEGAR d'un ou deux numéros supérieurs à celui du tube choisi ».

Cette instrumentation a l'avantage de fournir des fragments d'un volume important, mais elle présente un inconvénient :

elle nécessite en général une dilatation du col à l'aide des bougies de Hegar ou des bougies de Donay, manœuvre douloureuse qui impose souvent une anesthésie ; cette anesthésie sera soit une anesthésie locale (anesthésie du paramètre), soit plutôt une anesthésie générale (protoxyde d'azote par exemple).

Le Professeur Cotte dispose aussi d'un instrument spécial pour effectuer le prélèvement endométrial à travers la paroi utérine au cours des laparotomies, instrument qui permet le prélèvement de fragments volumineux et non traumatisés, spécialement intéressant pour l'histo-pathologiste.

3°) La biopsie par aspiration à l'aide de la canule inventée par Novak, de Baltimore.

Cet instrument est constitué par une canule de 22 centimètres de long et de 4 millimètres de diamètre, recourbée à son extrémité distale de manière à suivre l'antéversion normale de l'utérus. Cette extrémité est fermée et arrondie. Sur la face concave de la courbure utérine, se trouve une petite lumière ovale dont les bords sont taillés en dents de scie. L'autre extrémité de la canule, celle qui reste en dehors de l'utérus et du vagin, se visse sur une seringue métallique de 20 cm3. Le calibre très faible de la canule lui permet presque toujours de franchir l'isthme sans dilatation. L'appareil étant monté, la femme en position gynécologique, après avoir placé un spéculum, on introduit la canule dans l'orifice cervical. Il n'est même pas nécessaire, quand on a une certaine habitude de l'instrument d'amarrer le col à l'aide d'une pince de Museux. La canule une fois dans l'utérus, le tonus du myomètre plaque la muqueuse contre la lumière pratiquée sur la concavité de la courbure. On retire alors l'instrument en même temps qu'on aspire avec la seringue. La simple aspiration suffit à détacher un fragment d'endomètre qui vient se plaquer contre la paroi interne de la canule. Pour expulser ce fragment, on injecte de l'alcool absolu par la seringue qui a servi à pratiquer l'aspiration.

La canule de Novak a de multiples avantages :

1°) Elle ne nécessite pas de dilatation cervicale. Elle peut même s'employer chez les vierges.

2°) Elle permet de prélever des fragments en différents points de l'utérus en orientant la canule dans plusieurs directions.

3°) Le prélèvement est peu douloureux, l'hémorragie qu'il entraîne est minime, il est « ambulatoire », les malades l'acceptent en général facilement, et l'on peut au besoin le répéter plusieurs fois au cours d'un même cycle.

4°) La petite taille des fragments prélevés en rend la préparation histologique simple et rapide.

Dans un seul cas, cette technique peut enregistrer des échecs ; c'est celui des endomètres atrophiques des femmes castrées ou ménopausées : l'aspiration peut être impuissante à détacher un fragment de muqueuse à chorion très dense. Dans ces cas on emploiera de préférence l'instrumentation du Professeur Cotte. Signalons d'ailleurs que le seul fait de ne point ramener de muqueuse par la canule à aspiration indique qu'on a affaire à un endomètre atrophié.

En conclusion, la canule de Novak, par sa simplicité, son innocuité est actuellement l'appareil de choix de la plupart des auteurs pour effectuer les biopsies fonctionnelles de l'endomètre.

CONTRE-INDICATION

Avec Varangot, nous en reconnaîtrons trois :

1°) L'existence d'un état infectieux du col utérin : dans ce cas toute intervention sur l'endomètre risque d'entraîner des complications infectieuses graves dans la sphère génitale et il faut s'abstenir.

2°) Le soupçon d'une grossesse. En présence d'une femme présentant une aménorrhée, avec un utérus qui n'est pas de très petites dimensions, il faut au préalable faire une réaction biologique de grossesse.

3°) Le soupçon de l'existence d'un néoplasme utérin. Telle qu'elle est pratiquée (instrumentation de Cotte ou canule de Novak), la biopsie fonctionnelle de l'endomètre ne peut assurer une exploration totale de l'endomètre qui est de rigueur

lorsqu'on soupçonne un néoplasme. Nous avons déjà précisé ce point au début du chapitre précédent.

Lorsque l'examen clinique fait craindre un néoplasme intra-utérin, la biopsie par aspiration est contre-indiquée. On fera dans ce cas une hystérographie au lipiodol et un curettage explorateur de toute la cavité utérine après dilatation du col sous anesthésie générale.

Moment du prélèvement.

Chez une femme réglée d'une manière suffisamment ordonnée pour qu'il y ait « cycle », la date « standard » du prélèvement, est fixée au 23e jour de ce cycle, compté à partir du premier jour des règles précédentes. A ce moment, on peut embrasser d'un seul coup la maturation folliculinique, l'action progestéronique, la glycogénie endomètriale, juger de l'existence de l'ovulation et évaluer au mieux le décalage, s'il y en a. précédentes. A ce moment, on peut embrasser d'un seul coup la maturation folliculinique, l'action progestéronique, la glycogénie endométriale, juger de l'existence de l'ovulation et évaluer au mieux le décalage, s'il y en a.

En cas d'hémorragies bi-mensuelles (hémorragie de l'intermenstruum), il est intéressant de prélever vers le 13e et vers le 24e jour du cycle. Enfin, dans certains cas, plusieurs prélèvements de 6 en 6 jours peuvent être d'un grand intérêt, intérêt qui, malheureusement, en pratique échappe à la patiente.

Technique Histo-Pathologique.

Nous donnerons la technique familière du laboratoire de la Clinique Neurologique de la Faculté où tous les examens dont nous faisons état ont été faits. Cette technique après divers essais et tâtonnement est érigée en « routine ». La voici :

Fixation immédiate au Dubosq-Brasil si on doit traiter les fragments dans des délais brefs, au Bouin si on doit différer l'examen.

Traitement soit par les alcools progressifs et deux bains de chloroforme, soit, c'est plus rapide et techniquement meilleur, par 3 bains de dioxane, puis inclusion en paraffine.

Coloration.

Toutes les coupes sont systématiquement traitées :

1°) par un colorant trichromique : hématoxyline REGAUD ou MOREL-BASSAL puis soit MASSON (fuschine-bleu d'aniline) peu employé, parce qu'il donne sur l'endomètre des colorations réellement empâtées, soit le picro-ponceau ou le VAN GIESON, qui donnent des colorations très bien différenciées, vives et durables.

Dans quelques cas, l'orcéine a permis de préciser certains détails de fibroses.

2°) par un colorant électif du glycogène ; on n'utilise que le réactif de BAUER, à la fuchsine basique, qui utilise la réaction de SCHIFF-FEULGEN à l'acide fuchsine-sulfureux (cette réaction est indiquée par le docteur MILEFF, chef de Laboratoire du Professeur COTTE à la Faculté de Médecine de Lyon). On obtient avec le SCHIFF-FEULGEN une très belle et très tenace coloration rouge-violette du glycogène, coloration qui est très durable. Il suffit de pratiquer ensuite une coloration de contraste. On utilise pour cela après coloration nucléaire hematoxylique, le vert lumière, et alors les coupes se présentent comme trichromiques : noyaux noirs, protoplasmes et conjonctifs verts, glycogène pourpre brillant.

On pratique ensuite un montage au baume en milieu acide.

CHAPITRE IV

Les conditions d'interprétation des Biopsies endomètriales

L'étude d'une biopsie endomètriale a pour base la constatation d'un état structural qu'on tend à rapporter à une action endocrinienne. Mais cet « effet morphologique » (MORICARD) est le résultat global de plusieurs facteurs. Dans la première partie du cycle, la folliculine agit isolément; dans la deuxième, on constate l'effet de l'action conjuguée et équilibrée de la folliculine et de la progestérone. Ces hormones sont des effecteurs, mais le récepteur n'est sûrement pas inerte et en tous temps intervient un troisième facteur, la réceptivité utérine, complexe, déterminée par des éléments locaux: système neuro-végétatif utérin, en particulier plexus hypogastrique, le tissu utérin lui-même, la circulation utérine, et des éléments généraux, neuro-endocriniens, vitaminiques, etc... C'est dire combien il peut paraître aventureux, à partir « de l'effet morphologique, de remonter à ses causes multiples ».

Dans la pratique courante, on est obligé de ne tenir compte que des faits les plus importants, et il ne peut être question, en présence d'une morphologie endomètriale, d'en disséquer les facteurs, ce qui d'ailleurs serait inutile. On connaît à l'avance, d'une part la morphologie normale de l'endomètre aux différents stades du cycle normal, d'autre part, par l'expérimentation et les méthodes anatomo-physio-cliniques, l'influence que la folliculine et la progestérone ont sur l'endomètre en cas

d'excès et de carence de chacune d'elles. En pratique ces bases sont suffisantes pour établir le « cyto-diagnostic hormonal », dont les principes sont empiriques, mais ce diagnostic est peut-être incomplètement satisfaisant si on se place d'un point de vue scientifique rigoureux. Et quand l'écart est trop grand entre la morphologie et son explication pathogénique endocrinienne, on parlera de « troubles de la réceptivité ». Ce qui est quelquefois vrai, puisque dans quelques cas, en dehors de tout traitement hormonal, une intervention sur l'utérus (curettage) ou sur son système neuro-végétatif (plexus hypogastrique) a pu amener l'amélioration ou la guérison souhaitées.

Pratiquement, l'examen d'une biopsie endomètriale au sujet d'un trouble gynécologique conduit à l'une des constatations suivantes :

A. — Muqueuse rigoureusement normale, tant par sa structure que par le rapport qui existe entre cette structure et le moment du cycle où le prélèvement a été fait. Aucune conclusion n'est possible. Quand on a éliminé un accident local (annexite par exemple), une maladie générale (anémie, avitaminose, hémophilie...), on sera autorisé à évoquer la réceptivité.

B. — Muqueuse portant des modifications structurales importantes, nettes, rentrant dans un cadre préétabli par l'expérimentation, les constatations anatomo-cliniques antérieures, etc... le diagnostic cyto-hormonal est aisé. C'est le cas des dystrophies bien classées :

a) dilatation glandulo-kystique typique, muqueuse fromage de gruyère, qui correspond à la surcharge folliculinique.

b) dilatation glandulo-kystique, avec épines conjonctives sur les tubes non distendus, en période folliculino-lutéinique qui correspond à une surcharge mixte équilibrée de folliculine et de progestérone.

c) transformations déciduiformes du chorion, qui traduisent une surcharge progestéronique (tout au moins d'après la majorité des auteurs car MORICARD apporte des réserves à cette assertion).

d) hypoplasie globale, choriale et tubulaire pouvant aller jusqu'à l'aplasie, avec impossibilité de ramener un fragment par l'appareil, qui correspond à une suspension des activités ovariennes d'origine hypophysaire dans de nombreux cas.

e) image décalée, c'est-à-dire structure endomètriale normale mais correspondant à une époque du cycle très antérieure à celle de la date effective du prélèvement, habituellement de l'aspect du stade folliculinique à la période folliculo-lutéinique. On s'accorde à penser que ce décalage traduit un défaut grave de l'action de la progestérone dans la deuxième moitié du cycle.

f) la présence de glycogène sur une biopsie endomètriale doit être considérée comme le témoin de l'action de la progestérone et pratiquement traduit l'existence de l'ovulation.

c. — Muqueuse présentant des anomalies nettes qui ne peuvent pas être considérées comme susceptibles d'être intégrées immédiatement à l'une des dystrophies précédentes. Comment trouver sa signification physio-pathologique ?

Ces cas sont réellement nombreux ; ils constituent dans notre statistique 33% des cas, 40 sur 123 biopsies. A leur égard, des conclusions définitives ne sont pas toujours possibles ; il est souvent fructueux de multiplier les prélèvements. Nous nous sommes spécialement attachés à leur examen et nous ne rapporterons pas d'autres observations que celles qui les concernent. Par une étude détaillée de ces cas, nous voudrions essayer de leur tirer toute leur signification pathologique. Certes, cette manière de faire amène tout de suite une critique : si le diagnostic cyto-hormonal des biopsies d'endomètre requiert une étude histologique poussée, s'il fait état d'anomalies encore mineures et par encore classées de façon indiscutable, il cesse d'être un procédé d'investigation bio-clinique pour appartenir, par ce côté, au domaine de la recherche. Et peut-être, vaut-il mieux se contenter de ne demander une signification « cyto-hormonale » utilisable en clinique qu'aux dystrophies franches, bien classées, indiscutables.

Cette critique souffre d'abord du chiffre élevé de ses dystrophies « mineures » : 33% dans nos statistiques, davantage ailleurs. D'autre part, dans bien des cas, la dystrophie mineure,

ou « anormale », se raccorde de près à un état dystrophique bien classé, dont la signification est assurée ; par approximation, glissements successifs, on arrive à pouvoir former des familles d'états dystrophiques mineurs groupés autour d'une anomalie majeure, et dont les membres partagent la signification histo-physiologique. C'est à ce groupement que nous tendons, groupement qui n'est possible que grâce à une étude histo-pathologique assez minutieuse pour déterminer les similitudes et les affinités structurales. Enfin, il n'est jamais possible de faire fausse route quand côte à côte figurent l'observation clinique et la description histologique de la biopsie, quand on suit l'évolution des accidents assez longtemps en notant l'effet des traitements indiqués... et quand on ne se hâte pas de conclure à partir d'une structure à une signification « cyto-hormonale ».

CHAPITRE V

Observations

Nous rapporterons ci-dessous un certain nombre d'observations classées selon le symptôme gynécologique qui a motivé la biopsie endométriale. Nous produisons pour chacune d'abord un résumé clinique, ensuite la description de la biopsie et enfin la conclusion physio-pathologique suggérée par l'aspect biopsique. Nous n'avons retenu, sur 150 biopsies examinées, que celles qui comportent un intérêt pour notre travail, soit en raison de détails histopathologiques, soit parce que l'examen clinique et la suite de l'observation sont complets et intéressants à l'égard de la physiopathologie gynécologique endocrinienne.

Métrorragies

(polyménorrhées, hyperménorrhées, métrorragies continues, etc...)

OBSERVATION N° 1. — Nous sommes en présence d'une femme de 32 ans ayant eu 2 grossesses. Un an après le dernier accouchement, assez brusquement s'installent des métrorragies continues importantes. L'examen général est négatif, en dehors d'une certaine obésité (11 kgs en plus du poids habituel) acquise après la deuxième grossesse. Il est impossible de fixer les dates du cycle.

Une biopsie pratiquée permet de voir un stroma très dense et une grande importance du reticulum péritubulaire avec de

la fibrose péri-vasculaire. Par plages, le stroma présente de la densification avec aspect fusiforme des cellules qui s'arrangent en trousseaux tourbillonnants fibromatoïdes. Les tubes sont peu nombreux mais arrondis, larges et réguliers. L'épithélium est plutôt plat. Les noyaux sont médians. Il n'y a pas de glycogène. Ce qui frappe le plus, c'est la densification considérable du stroma autour des tubes, avec intense développement dans la structure de fibrose.

Il s'agissait d'une action folliculinique prépondérante.

Une nouvelle biopsie pratiquée après 3 mois de traitement par la progesterone qui a amené une diminution des hémorragies permet de voir :

Un aspect folliculo-lutéinique du type 25e jour du cycle et aucune altération structurale précise.

Le traitement par les sels de testostérone a amené la guérison.

OBSERVATION N° 27 — Il s'agit d'une femme de 29 ans présentant des métrorragies discontinues depuis 2 mois. Aucun antécédent gynécologique n'est à remarquer. Cette malade toutefois est en état de stérilité primaire. Tous les examens sont négatifs. Il est impossible de fixer les dates du cycle.

Une biopsie pratiquée permet de voir une muqueuse présentant un aspect absolument normal des tubes du 18e au 20e jour du cycle. Quant au stroma, il apparait assez œdémateux. Les seules anomalies sont des traces d'infiltrat leucocytaire, d'inflammation juxta sous-épithéliale et des îlots de stroma très dense, à cellules fusiformes, à noyau très chromatique, tranchant nettement sur le reste. On note enfin la présence de glycogène au pôle apical.

Une nouvelle biopsie pratiquée 15 jours après la précédente permet de voir :

Un aspect à peu près normal de la muqueuse, hors quelques infiltrats inflammatoires du type 10/12e jour du cycle. Le stroma est dense mais homogène. On peut conclure à l'existence d'un cycle régulier avec ovulation. Tout au plus peut-on dire qu'il y a un excès d'imprégnation folliculinique dans la der-

nière partie du cycle. Les accidents hémorragiques et de la stérilité ne paraissent pas être d'origine endocrinienne.

OBSERVATION N° 3. — Il s'agit d'une femme de 43 ans présentant des métrorragies continues depuis 1 mois. Cette femme était normalement réglée jusque là. L'examen général s'avère négatif. Les dernières règles étaient normales; elles se sont produites 40 jours avant le prélèvement.

Une biopsie pratiquée permet de voir un aspect sensiblement normal du 8/10e jour; le chorion est dans l'ensemble œdémateux; les tubes, bien régulièrement arrondis, sont d'un diamètre plutôt excessif et l'épithélium a une tendance marquée à l'aplatissement.

On pratique une nouvelle biopsie au 20/24e jour du cycle.

On trouve une muqueuse très épaisse. Le stroma est plutôt trop dense avec aucun développement fibrosique net, mais on note une densification péri-tubulaire notable et de grosses fibroses péri-vasculaires. Les tubes sont larges, peu dentelés. Il n'existe pas de houppes intra-tubulaires. L'épithélium est cubique, le noyau est basal. Dans l'ensemble tendance nettement kystique par endroits. Enfin, présence de glycogène au pôle apical dans certains tubes.

Il s'agit, à n'en pas douter, d'une hyper-folliculinie certaine.

OBSERVATION N° 4. — Il s'agit d'une femme de 29 ans, ayant eu un avortement spontané au sixième mois, puis des métrorragies continues consécutives depuis 4 mois.

L'examen d'un fragment ramené par curettage permet de noter un épaississement très important de la muqueuse. Le stroma est très œdémateux. On note cependant une densification fibreuse péri-tubulaire excessive avec des tubes nombreux, réguliers, de grand diamètre. Les cellules sont nettement cylindriques. Il existe quelques polystratifications et quelques invaginations intra-tubulaires.

En résumé, muqueuse d'aspect normal du 15e au 20e jour du cycle environ, quelques dystrophies difficiles à interpréter.

Le traitement gynécologique simple et quelques injections

de testostérone pendant deux mois amènent la guérison fonctionnelle.

OBSERVATION N° 5. — Il s'agit d'une femme de 37 ans, ayant présenté des métrorragies continues, à la suite d'un avortement spontané au troisième mois. Un curettage est pratiqué et une biopsie cinq mois après. La femme accuse des algies diffuses pelviennes et des poussées mammaires douloureuses fréquentes.

Une biopsie permet de noter des images typiques en fromage de gruyère en rapport avec une hyperplasie glandulo-kystique classique.

OBSERVATION N° 6. — Il s'agit d'une femme de 30 ans, ayant présenté des métrorragies discontinues survenant au moment du sevrage de son bébé deux mois après l'accouchement. Cette femme était primipare.

On note une image d'hyperplasie glandulo-kystique typique en fromage de gruyère avec une très importante fibrose périglandulaire sous-épithéliale extrêmement dense. Il existe un polymorphisme du stroma qui dans l'ensemble est très œdémateux mais avec des ilôts sombres, avec des cellules très allongées, arrangées souvent en faisceaux fibroïdes ou même présentant un aspect cartonné, tourbillonnant, « schwannoïde ».

Cette malade a été perdue de vue.

OBSERVATIONS N°s 7 et 8. — Il s'agit de deux femmes, l'une de 47 ans, l'autre de 45 ans ayant présenté toutes deux des métrorragies irrégulières depuis 3 à 5 mois et présentant de l'hyperménorrhée depuis 1 an environ.

Dans les deux cas, on note une muqueuse peu épaisse; le stroma est plutôt dense, très serré par endroits. Les tubes sont nombreux, mais bien réguliers, arrondis et rectilignes. L'épithélium est aplati, le diamètre général plutôt grand. Une très grosse sclérose péri-vasculaire est observée. Il n'est pas pos-

sible de faire de démarcation précise entre la musculeuse vasculaire et le stroma péri-vasculaire très dense. Il existe des polystratifications nombreuses concentriques sans épines conjonctives. On note enfin quelques invaginations, mais pas de glycogène.

Il s'agissait d'une hyper-folliculinie très probablement ménopausique.

Une grosse amélioration est enregistrée par la progestérone dans un cas, et par la testostérone dans l'autre.

OBSERVATIONS N°s 9 et 10. — Il s'agit de deux femmes, l'une âgée de 29 et l'autre de 22 ans, ayant présenté des ménorragies, l'une depuis 6 mois, l'autre depuis 11 mois. Les examens cliniques sont négatifs. On note une très importante mastodynie pré-menstruelle et un léger syndrome inter-menstruel du 15e jour (mastodynie, leucorrhée).

Des biopsies pratiquées au 23e jour du cycle permettent de voir un aspect normal de la phase folliculo-lutéinique.

OBSERVATION N° 11. — Il s'agit d'une femme de 30 ans, ayant présenté des ménorragies avec dysménorrhée depuis très longtemps. L'examen gynécologique et général est négatif.

Une biopsie est pratiquée au 24e jour du cycle. Elle permet de voir un stroma très œdémateux, une muqueuse peu épaisse, des tubes peu nombreux et peu développés, mais irréguliers et dentelés; on voit également quelques houppes cellulaires sur l'axe conjonctif intra-tubulaire et quelques images de polystratification. Il y a une absence de densification choriale péritubulaire; les parois vasculaires sont nettes et il n'y a pas de fibrose péri-vasculaire. Les cellules sont hautes; le noyau est basal; il y a du glycogène en quantité notable, colorable en partie dans la cellule au pôle apical, en partie dans la lumière tubulaire. Le rapport stroma sur tubes est 6/1.

L'action lutéinique paraît certaine; il s'agit d'une muqueuse dystrophique, avec, semble-t-il, carence folliculinique prédominante, notamment dans la deuxième moitié du cycle.

Le traitement par mélange de progestérone et folliculine dans

la deuxième moitié du cycle donne une amélioration nette par cessation de la dysménorrhée et par raccourcissement de la durée de l'écoulement sanguin (5 à 6 jours au lieu de 9 à 10).

OBSERVATION N° 12. — Il s'agit d'une femme de 40 ans, ayant 5 enfants. Le passé gynécologique et obstétrical est rigoureusement normal, mais on note des métrorragies diffuses depuis 2 ans. L'examen général est négatif.

Une biopsie est pratiquée approximativement au 20e jour du cycle. Elle permet de voir une muqueuse plutôt peu épaisse, à chorion très lâche, mais fortement densifiée à la périphérie des tubes, où les cellules ont tendance à l'arrangement en trousseaux concentriques. Il existe une fibrose péri-tubulaire et péri-vasculaire importante. Les tubes sont petits, réguliers, bien arrondis. On note quelques images de polystratification. Le rapport stroma-tubes est de 4/1 environ. Les cellules sont cubiques ; le noyau est basal ; il n'y a pas de houppes cellulaires ; il n'y a pas de glycogène.

Cet aspect pourrait bien être celui d'une muqueuse normale au 12e jour. Il s'agirait donc d'images de décalage et une carence progestéronique est probable.

Le traitement par la progestérone reste sans grand effet ; le résultat est meilleur par application d'un traitement mixte folliculo-progestéronique dans la deuxième moitié du cycle après un curettage.

OBSERVATION N° 13. — Il s'agit d'une femme de 27 ans, ayant présenté une ménorragie d'une durée de 8 à 10 jours. Il existe un syndrome inter-menstruel caractérisé par des poussées fébriles, mastodynie, leucorrhée et souvent métrorragies pendant une demi-journée avec douleurs pelviennes nécessitant l'alitement. Les règles, si elles sont prolongées, ne sont ni fébriles, ni douloureuses. L'état général est affecté ; il y a de l'amaigrissement, de la tachycardie, un syndrome général sympathicotonique. Cette femme a été réglée assez tard, à 16 ans. Elle a été mariée à 19 ans et elle n'a pas eu de grossesse. Les accidents présentés durent depuis 4 ans.

Une biopsie a été pratiquée au 21e jour du cycle environ. Elle montre un stroma lâche, réellement œdémateux, très peu important par rapport aux tubes avec un rapport stroma-tube égal à 1/3. Autour des tubes, le chorion subit une forte densification; les noyaux sont très chromatiques, allongés, avec des cellules fusiformes imbriquées entre elles. Les vaisseaux sont étroits, peu nombreux, entourés par une intense fibrose, qui semble appartenir au stroma, mais aucune démarcation n'est nette entre le stroma et la paroi vasculaire. Les tubes sont nombreux et larges. Certains, mais rares, ont un aspect kystique typique; le plus souvent, ils sont sinueux, un peu dentelés; il existe quelques épines conjonctives et des touffes de cellules intra-tubulaires sur un axe conjonctif net. Les cellules sont hautes; le noyau est médian avec quelques polystratifications et quelques mitoses certaines. On note enfin quelques inclusions glycogéniques intra-cellulaires surtout apicales.

Il s'agit d'une action hyper-folliculinique certaine, mais il existe toutefois une imprégnation progestéronique importante. Cela peut être une surcharge mixte folliculo-lutéinique.

L'amélioration du syndrôme douloureux inter-menstruel est enregistrée par la testostérone dont l'action reste sans effet sur la ménorragie. Au 3e mois du traitement, la malade est enceinte. Elle a été perdue de vue.

OBSERVATION N° 14. — Il s'agit d'une femme de 39 ans, présentant des métrorragies depuis 6 semaines, mais ayant par ailleurs un passé gynécologique et obstétrical normal. Cette femme a toujours été très bien réglée jusque là, en dehors d'un retard menstruel important trois mois auparavant.

L'examen biopsique d'un gros fragment de muqueuse recueilli au cours d'un curettage, permet de voir une muqueuse très épaisse, un important polymorphisme des tubes et du stroma et la présence d'îlots dont la structure correspond parfaitement au stade folliculo-lutéinique. Les tubes sont dentelés; il y a des touffes épithéliales intra-tubulaires; le stroma est lâche; les noyaux sont clairs; il n'y a pas de densification péri-

tubulaire. Les cellules sont hautes; le noyau est basal, le glycogène est apical et intra-tubulaire. Ailleurs, à petite distance, on note un rapport tube-stroma qui évoque l'état folliculinique, c'est-à-dire que l'on voit un stroma assez dense avec des tubes rectilignes, arrondis et étroits; on voit également un épithélium cubique avec un noyau basal, mais pas d'inclusion. Sur certaines plages, il faut noter des images dystrophiques, des invaginations tubulaires, quelques polystratifications et des îlots fibromatoïdes du stroma.

Cette interprétation est difficile. Ce polymorphisme structural a été noté soit dans la période pré-ménopausique, soit dans la période du post-partum, au moment du retour des règles; il coïncide cliniquement avec des irrégularités cataméniales. Ici, on ne peut invoquer aucun de ces états.

Une amélioration est enregistrée par les sels de testostérone; une deuxième biopsie n'a pas été pratiquée, malheureusement.

OBSERVATION N° 15. — Il s'agit d'une femme de 34 ans, présentant des métrorragies irrégulières, sans cause apparente depuis deux mois. Cette femme a eu deux grossesses normales. Une biopsie a été pratiquée au 25e jour du cycle.

La biopsie permet de voir un aspect typique de l'endomètre au stade folliculinique, vers le 10e jour du cycle. On note des images de décalage avec persistance de l'état folliculinique en période pré-menstruelle. Le traitement par la progestérone n'amène aucun effet satisfaisant. Des essais intéressants de sels de testostérone sont pratiqués, un curettage est suivi pratiquement de la guérison, avec retour de menstruations régulières. Pourquoi? nous ne savons.

OBSERVATION N° 16. — Il s'agit d'une jeune fille de 24 ans, présentant des poly et hyperménorrhées. Les premières règles ont été notées à 14 ans. Il n'a jamais été possible d'établir un cycle en raison des hémorragies capricieuses, telles que la malade perd pendant plus de la moitié du temps.

La biopsie permet de voir une muqueuse épaisse, avec peu de tubes; ceux-ci sont larges, godronnés. Il y a quelques houp-

pes épithéliales sur axe conjonctif. Les cellules sont hautes, très claires, sans cependant qu'on puisse colorer des inclusions de glycogène à l'intérieur. On note la présence de corps donnant la réaction glycogénique de Feulgen dans la lumière du tube. Le stroma est œdémateux ; les cellules du chorion sont grosses, très claires, floues, donnant souvent la réaction glycogénique. C'est une véritable transformation déciduiforme.

On conseille un essai de traitement par la folliculine, en émettant l'hypothèse de kyste lutéinique. Cette malade a été perdue de vue.

OBSERVATION N° 17. — Il s'agit d'une femme de 36 ans qui, après un 3e accouchement, présente de la polyménorrhée avec dysménorrhée et obésité. (Gain de 25 kgs).

La biopsie pratiquée au 23e jour du cycle donne un aspect sensiblement normal du stade folliculo-lutéinique, mais on note quelques dystrophies portant sur les tubes et le stroma ; on note aussi des polystratifications, la présence de houppes cellulaires intra-tubulaires sans axe conjonctif et quelques invaginations ainsi d'ailleurs que des îlots de stroma nettement densifiés, notamment à la périphérie des vaisseaux qui sont très étroits et tourbillonnants. Ailleurs, on peut voir des plages de cellules choriales, claires, réellement déciduiformes, et ces plages déciduiformes, contrairement à ce qui est habituel, sont loin des vaisseaux. Ce polymorphisme chorial est la note dominante des anomalies de cette coupe.

Les sels de Testostéronne ont amené une nette amélioration.

OBSERVATION N° 18. — Il s'agit d'une femme de 30 ans, ayant un passé gynécologique et obstétrical normal, mais présentant de la polyménorrhée à la suite d'un 2e accouchement.

Une biopsie pratiquée au 22e jour supposé du cycle, montre un aspect du stade folliculinique du type 10e jour.

Une nouvelle biopsie, 13 jours plus tard, permet de voir un aspect de la muqueuse au stade folliculinique intermédiaire du type 20e jour. On ne note aucun signe de surcharge folliculi-

nique, ni aucune image de décalage. Il s'agit probablement d'une carence progestéronique. Aucune conclusion valable ne peut être formulée.

Un essai infructueux de traitement par la Progestérone est tenté.

La malade est perdue de vue très tôt.

OBSERVATION N° 19. — Il s'agit d'une femme de 32 ans, présentant de la polyménorrhée régulière avec pertes pendant 4 jours tous les 15 jours. Aucune autre manifestation que l'hémorragie n'est à signaler, en particulier pas de douleurs pelviennes, ni de mastodynie, ni de fièvre. Cet état dure depuis 4 mois chez une femme très normalement réglée jusque là.

La biopsie pratiquée 3 jours avant le début d'une période hémorragique permet de voir une image de l'endomètre à la fin de la période folliculinique. On note des tubes ronds, mais gros, avec un épithélium plutôt bas et quelques polystratifications. Le stroma est normalement œdémateux et homogène. Il y a surcharge folliculinique et il s'agit d'alternance d'hémorragies normales et d'hémorragies de l'inter-menstruum.

Une vérification biopsique 14 ou 12 jours après la précédente aurait été souhaitable pour confirmer ce diagnostic.

OBSERVATIONS N°s 20 et 21. — Il s'agit de deux femmes, l'une de 32 et l'autre de 26 ans, présentant des métrorragies, l'une depuis 8 mois, l'autre depuis 3 mois (hémorragies spontanées). L'examen gynécologique de ces femmes est négatif, leur passé obstétrical normal; une obésité récente, légère est à signaler, 9 kilos pour l'une, 7 kilos pour l'autre.

La biopsie pratiquée au 24e jour du cycle permet de voir dans les deux cas des images typiquement folliculo-lutéiniques, mais quelques signes de surcharge folliculinique certains sont à noter. L'épithélium est plutôt cubique, les tubes sont arrondis, le stroma est assez dense, notamment il existe une grosse fibrose péri-tubulaire avec invagination intra-tubulaire. Par endroits, des arrangements tourbillonnants du stroma, en gros trousseaux qui se groupent en traînées ou en rosettes sont

à noter ; ces arrangements réalisent un micro-fibrome. La périphérie vasculaire de ce micro-fibrome est constituée par une prolifération choriale dense, fibroïde très marquée. Il existe du glycogène intra-cellulaire et intra-tubulaire. Il s'agit d'hyperfolliculinie ou de carence en progestérone.

On obtient de bons effets d'un traitement par les sels de Testostérone.

OBSERVATION N° 22. — Il s'agit d'une femme de 30 ans, présentant des ménorragies depuis 4 mois, mais n'ayant aucun passé gynécologique anormal.

La biopsie pratiquée au 23e jour du cycle montre un aspect folliculo-lutéinique typique. Il faut noter seulement une dystrophie déciduiforme du stroma, très étendue. La parfaite maturation de cette muqueuse incline à penser à une légère surcharge progestéronique plutôt qu'à une carence folliculinique relative.

La Testostérone ayant plutôt, d'après quelques auteurs, un effet favorisant sur la transformation déciduiforme du stroma, on ne préconise aucun traitement endocrinien.

OBSERVATION N° 23. — Il s'agit d'une femme de 23 ans, présentant des métrorragies continues depuis 4 mois à la suite d'avortement spontané au 3e mois. Un curettage est pratiqué. Les examens ne révèlent pas de syphilis ; d'autre part, l'examen gynécologique est normal ainsi que l'examen général.

La biopsie montre une hypoplasie endomètriale importante. La muqueuse est mince. Les tubes sont très rares, étroits ; les cellules sont cubiques et le noyau médian. Il faut signaler que le stroma est paradoxalement lâche et œdémateux d'une manière homogène. Il n'y a aucune réaction glycogénique. Aucune conclusion valable ne peut être portée.

OBSERVATION N° 24. — Il s'agit d'une femme de 29 ans, présentant des ménorragies depuis 3 mois, femme qui jusque là avait parfaitement été réglée. Les examens sont négatifs.

La biopsie pratiquée au 24e jour du cycle permet d'affirmer une hypoplasie endométriale générale. Les tubes sont rares et étroits; le stroma est dense avec peu de vaisseaux. Cette muqueuse présente l'aspect du 8e jour du cycle avec une nuance de dystrophie hyperplasique en plus. Il y a persistance de l'état folliculinique avec hypoplasie en période pré-menstruelle. On a tendance à s'orienter vers un trouble de la réceptivité utérine.

OBSERVATION N° 25. — Il s'agit d'une femme de 19 ans, présentant de la polyménorrhée avec une durée de l'hémorragie menstruelle de 15 jours à 18 jours et une durée du cycle de 25 jours.

La biopsie pratiquée avant le début de l'hémorragie, soit à peu près au 9e jour du cycle, nous permet de voir une muqueuse ayant un aspect rigoureusement normal du stade folliculinique. Aucune conclusion n'est possible.

Aménorrhées - Hypoménorrhées - Oligoménorrhées

OBSERVATION N° 26. — Il s'agit d'une femme de 26 ans. Elle présente une hypoménorrhée habituelle, très accentuée depuis un an. Elle perd pendant un jour. Elle présente aussi une oligoménorrhée; elle est réglée tous les 2 ou 3 mois. Les divers examens sont négatifs.

On pratique une biopsie le 26e jour du cycle par rapport aux dernières règles. Elle nous permet de déceler l'aspect folliculo-lutéinique de la muqueuse qui est l'aspect typique d'une muqueuse prélevée au 20/21e jour du cycle. On trouve du glycogène.

L'ovulation est très probable mais décalage. L'interprétation des troubles est impossible à donner.

OBSERVATIONS N°s 27 et 28. — Il s'agit de deux femmes; l'une de 21 ans, l'autre de 24 ans en état d'oligoménorrhée respectivement depuis 1 et 2 ans, réglées tous les 2 ou 3 mois, normalement pendant 3 à 4 jours. Le trouble est survenu,

dans les deux cas spontanément, les règles ayant été depuis la puberté tout à fait normales jusque là; cependant pour l'observation 27 l'apparition d'oligoménorrhée a coïncidé avec le mariage.

Une biopsie pratiquée au 23e jour supposé du cycle montre une muqueuse assez épaisse mais avec beaucoup de stroma et peu de tubes; ce stroma est lâche, homogène sans densification péri-tubulaire, les cellules choriales sont volumineuses, plutôt claires, sans glycogène, sans aspect réellement pseudo-décidual. Les tubes sont dentelés, godronnés mais rares et étroits ainsi que rabougris. Les cellules sont cylindro-cubiques. La taille de l'épithélium tubulaire est irrégulière. Le noyau est basal ne comportant apparemment ni vacuole secrétoire, ni glycogène coloré. Les vaisseaux sont rares. On a l'impression d'une véritable hypoplasie tubulaire. On ne peut affirmer l'existence de l'ovulation. Vraisemblablement, il s'agit d'une carence mixte folliculo-lutéinique avec prédominance de la défaillance folliculinique. Le rapport stroma-tubes est de 4/1 et de 7/1, respectivement pour la première femme et pour la seconde.

Dans un cas, il y a réussite parfaite d'un cycle artificiel pendant 4 mois, mais dont l'effet ne se prolonge pas; dans l'autre, l'effet est moins brillant, mais sembe-t-il plus durable par l'ante-hypophyse et les prolans.

OBSERVATION N° 29. — Nous sommes en présence d'une femme de 23 ans ayant subi un curettage à 16 ans pour hyperménorrhée et une ovariectomie à 22 ans pour métrorragies (les ovaires étaient normaux). En fait depuis l'âge de 16 ans, il existe avant tout une irrégularité menstruelle très importante avec des alternatives d'hypo, d'hyper et d'aménorrhée. L'aménorrhée est complète depuis huit mois. Il n'existe aucun des symptômes cliniques de l'hyperfolliculinie; les seins sont normaux. Cette femme qui est mariée depuis quatre ans n'a jamais été enceinte.

Une biopsie permet de voir une image typique en fromage de gruyère avec de gros tubes kystiques arrondis de très grand

diamètre avec un épithélium très plat et régulier. Le stroma est plutôt dense avec une grosse fibrose péri-vasculaire et péri-tubulaire. La muqueuse est plutôt peu épaisse mais assez régulière sous ce rapport, selon le fragment examiné. Par endroits, la lumière tubulaire est envahie par une polystratification épithéliale.

C'est une hyperfolliculinie typique. L'intervention pratiquée 10 mois pluts tôt ayant montré qu'il y avait absence de tumeur ovarienne.

OBSERVATION N° 30. — Il s'agit d'une femme de 18 ans, en état d'aménorrhée depuis 3 ans après avoir été normalement réglée entre 14 et 15 ans. L'examen clinique est négatif (l'utérus au toucher rectal est de volume normal).

Une biopsie pratiquée permet de voir une muqueuse mince avec un stroma très développé, très dense, avec des cellules choriales allongées et un noyau très chromatique. Les tubes sont rares, régulièrement arrondis ou godronnés. Les cellules sont cylindriques. Quelques grains de glycogène sont nettement colorés à la fuchsine de Bauer. On peut à peu près affirmer qu'il y a un cycle ovarien mais avec insuffisance globale folliculo-lutéinique. Un trouble de la réceptivité utérine ou du déclanchement du phénomène menstruel ne doit pas être écarté.

On propose un traitement par les extraits antehypophysaires, les prolans.

OBSERVATION N° 31. — Nous sommes en présence d'une femme de 34 ans, ayant eu 3 grossesses normales mais présentant un état d'hypoménorrhée depuis 8 mois. Cette femme toutefois perd régulièrement tous les 27 jours.

Une biopsie est pratiquée au 24e jour du cycle. Elle permet de voir une muqueuse épaisse avec des tubes nombreux, dentelés, sinueux, avec des houppes épithéliales intra-tubulaires. Les cellules sont hautes. Le noyau est basal. Il n'y a pas de glycogène au pôle apical. Ce qui caractérise cette préparation, c'est la transformation déciduiforme totale et homogène de

tout le stroma avec quelques grains de glycogène colorable dans les cellules pseudo-déciduales.

Il s'agit d'une hyper-activité lutéinique assurée. Le traitement par la folliculine donné dans la deuxième moitié du cycle a pour conséquence immédiate et durable de normaliser le flux menstruel.

OBSERVATION N° 32. — Nous sommes en présence d'une femme de 29 ans, en état d'hypoménorrhée depuis 6 mois. Cette femme perd assez peu chaque mois pendant 1 à 2 jours et cela très irrégulièrement. Les examens divers sont négatifs.

Une biopsie pratiquée au 22e jour supposé du cycle permet de voir une muqueuse assez épaisse avec un stroma clair, œdémateux mais peu abondant. Les tubes sont nombreux mais ont une architecture profondément modifiée: irrégularité de calibre, invagination des parois, plissements multiples désordonnés avec véritable transformation adenomateuse. Le rapport stroma-tubes est environ de 5/1. Il n'y a pas de condensation choriale péri-tubulaire. L'épithélium est très irrégulier, cubique ici, hautement cylindrique ailleurs, polystratifié par endroits. Il n'y a pas de houppes cellulaires sur axe conjonctif. Il n'y a pas de glycogène. La basale est absolument respectée.

Cette désorganisation épithéliale se retrouve telle quelle sur tous les fragments examinés. Il ne s'agit pas d'épithélioma. Aucune conclusion physiopathologique ne peut être tirée de cet aspect. Une biopsie pratiquée 12 jours après les règles a montré sur un fragment des signes d'adénomatose moins nette et sur l'autre fragment un état folliculinique avec hypoplasie légère.

Seule l'exploration biopsique en série permit de donner des renseignements sur cette dystrophie endomètriale.

Cette malade a été perdue de vue.

OBSERVATION N° 33. — Il s'agit d'une femme de 22 ans, normalement réglée de 14 à 17 ans, mais présentant de-

puis de l'hyperménorrhée d'abord puis de la dysménorrhée avec mastodynie. Cette femme perd tous les 12 à 13 jours pendant un jour. Un amaigrissement de 12 kgs est à noter dans les derniers temps.

Une biopsie pratiquée 4 jours avant la date présumée des règles, permet de voir un stroma rare, très dense, hyperchromatique, enserré, écrasé entre de gros tubes ronds, très réguliers, monostratifiés. Les cellules sont cylindro-cubiques. Le noyau est basal. Il n'y a pas de glycogène. Les vaisseaux sont peu nombreux. Il n'y a pas d'hyperfibrose péri-vasculaire.

En résumé, il y a hyperplasie du stroma cytogène et dégénérescence kystique des tubes. Il y a de plus hyperfolliculinie certaine et le cycle est vraisemblablement de 24 à 26 jours avec hémorragie normale et ménorragie de l'intermenstruum.

Un traitement par la Progestérone amène un écoulement plus abondant de 2 à 3 jours tous les 26 jours et fait céder la dysménorrhée sans supprimer l'hémorragie intercalaire. La malade récupère régulièrement son poids.

OBSERVATION N° 34. — Nous sommes en présence d'une femme de 36 nas, mariée depuis 2 ans, ne présentant aucun antécédent gynécologique ou autres. Aucune grossesse n'apparaît. Depuis son mariage notre femme perd 1 jour et demi avec cycles de 22 jours donc état d'hypoménorrhée. Une obésité progressive s'installe, tellement importante que la malade se croit enceinte.

Une biopsie pratiquée au 20e jour du cycle permet de voir un stroma plutôt dense et surtout la présence d'îlots d'une densité plus grande encore. On voit également des cellules fusiformes, un noyau très chromatique et un arrangement en longs trousseaux fibromatoïdes. Il existe une fibrose péri-vasculaire très développée. Les tubes sont assez nombreux. Le rapport stroma-tubes est de 1/1. Ces tubes ont une lumière très large mais ils sont dentelés. L'épithélium est cubo-cylindrique régulier. Il y a des traces de glycogène à l'apex et dans la lumière tubulaire.

Il s'agit d'une légère surcharge folliculinique ou d'un déficit progestéronique. Un traitement folliculo-lutéinique dans la deuxième moitié du cycle amène une très nette amélioration.

OBSERVATION N° 35. — Il s'agit d'une femme de 34 ans en état d'hypoménorrhée et de dysménorrhée depuis 5 ans. Cette femme a été opérée il y a 3ans (thyroidectomie pour maladie de BASEDOW). *Il y a un an de plus ovariectomie droite pour infection génitale. La malade est atteinte également de tuberculose fibreuse pulmonaire ; ce qui frappe en voyant cette malade, c'est sa maigreur et son état de sympathicotonie très marquée.*

Une biopsie pratiquée au 22e jour du cycle permet de voir une muqueuse très épaisse avec de gros et nombreux fragments biopsiques. Le stroma est très dense. Les cellules sont très allongées. Le noyau est chromatique. Il existe une légère densification péri-tubulaire et une fibrose péri-vasculaire moyennement développée. Le rapport stroma-tubes est égal à 1/2.

Les tubes sont nombreux, larges, sinueux, à parois très irrégulières. Les cellules sont hautes. Le noyau est basal. Il n'y a pas de polystratifications et on note seulement la présence de rares houppes cellulaires intratubulaires sur un axe conjonctif et des traces de glycogène, dans les tubes, à proximité du pôle apical. Il existe enfin un certain degré de polymorphisme parmi ces tubes ; certains, par groupements régionaux, présentent une ébauche de dilatation kystique régulière avec épithélium plutôt cubique.

Il s'agit d'une hyperactivité mixte folliculo-lutéinique de la deuxième moitié du cycle.

Le traitement par les sels de progestérone agit peu sur le flux menstruel mais supprime complètement l'élément douloureux pelvien et mammaire.

OBSERVATION N° 36. — Nous sommes en présence d'une femme de 25 ans réglée à 14 ans mais toujours d'une façon irrégulière et insuffisante. Cette femme est en état d'a-

ménorrhée transitoire de 4 mois, à 22 ans et d'aménorrhée absolue depuis 1 an avec obésité. (Cette malade pèse 66 kgs pour une taille de 1 m. 52). Elle a engraissé de 12 kgs dans les 5 derniers mois.

Un essai de traitement mixte folliculo-lutéinique est resté négatif.

La biopsie permet de voir une hypoplasie générale de la muqueuse; le stroma est dense, homogène, sauf en certains points où s'observe une nette organisation hélicoïdale des cellules fusiformes. Il existe une grosse fibrose péri-vasculaire. Le rapport stroma sur tube est de 2/1. Les tubes sont peu nombreux, cylindriques, réguliers, étroits. L'épithélium est cylindro-cubique. Il n'y a pas de glycogène; il est impossible d'affirmer l'ovulation. Il s'agit d'un défaut d'influence lutéinique et d'une hpyerfolliculinie relative.

Après plusieurs essais thérapeutiques, le meilleur résultat sur l'aménorrhée est consécutif à l'administration de Progestérone, après un curretage. Les règles deviennent alors assez régulières tous les 24-26 jours, pendant deux jours. On obtient une réduction sensible de l'obésité avec un régime déchloruré-déshydraté.

OBSERVATION N° 37. — Nous sommes en présence d'une femme de 36 ans, en état d'oligoménorrhée depuis 27 ans. Elle est atteinte d'obésité depuis 34 ans et se plaint d'hyperthermie pré-menstruelle habituelle avec mastodynie.

Une biopsie pratiquée au 23e jour du cycle nous permet d'observer un aspect sensiblement normal du stade folliculo-lutéinique, cependant quelques anomalies attirent l'attention: au milieu du stroma, assez lâche, on remarque la différenciation d'un îlot densifié, très chromatique, à cellules fusiformes, arrangées en longs trousseaux fibroïdes ou même en amas tourbillonnants qui réalisent un « micro-fibrome ». Certains tubes sont nettement arrondis, légèrement dilatés, leur épithélium est plutôt cubique. Par endroits, on observe aussi une polystratification nette. Ces dystrophies évoquent un déséquilibre au profit de l'action folliculinique, dans la deuxième moitié du cycle.

On obtient un résultat favorable avec le traitement par la Progestérone.

Stérilité

OBSERVATION N° 38. — Il s'agit d'une femme de 37 ans, présentant une stérilité primaire après 9 ans de mariage. De plus quelques ménorragies sont à noter.

Une biopsie pratiquée au 21e jour du cycle permet de voir une muqueuse du type normal du 16/18e jour du cycle. Le glycogène se trouve en toute petite quantité vers la zone moyenne de la cellule, autour du noyau. On note aussi quelques aspects dystrophiques rares : une polystratification avec un gros développement de la trame péri-tubulaire reticulaire.

En résumé aspect décalé, persistance d'état folliculinique en période pré-menstruelle avec des signes légers d'hyperfolliculinie.

OBSERVATION N° 39. — Nous sommes en présence d'une femme de 32 ans, ayant eu une grossesse à 21 ans mais qui depuis est stérile (stérilité secondaire) ; son cycle menstruel est normal ; les examens divers sont négatifs.

Une biopsie pratiquée au 21e jour du cycle permet de voir un aspect typique du stade folliculinique vers le 12e jour avec image « décalée », c'est-à-dire persistance d'un état folliculinique en période pré-menstruelle. Il n'y a pas de glycogène.

OBSERVATION N° 40. — Nous sommes en présence d'une femme de 29 ans, en état d'aménorrhée depuis 3 mois qui a été traitée sans succès par l'administration de folliculine et de progestérone. Il s'agit de plus d'un cas de stérilité primaire après 5 ans de mariage.

Une biopsie pratiquée au 20e jour supposé du cycle permet de voir un aspect général du stade folliculinique vers le 10e jour du cycle mais aussi quelques images dystrophiques. C'est ainsi que le stroma est extrêmement densifié à la périphérie tubulaire et qu'il existe quelques polystratifications de l'épi-

thélium tubulaire et quelques invaginations. Il n'y a pas de glycogène.

Le cycle anovulaire est très possible et on conseille les prolans et la création d'un cycle artificiel. Ce traitement amène un flux menstruel léger mais régulier.

OBSERVATIONS N^{os} 41 et 42. — Il s'agit de deux femmes; l'une âgée de 27 ans, l'autre de 31, présentant toutes deux une stérilité primaire après respectivement 5 et 7 ans de mariage. Le cycle menstruel est normal chez la première; les ménorragies sont habituelles chez la seconde. Pour toutes deux, les différents examens gynécologiques et généraux pratiqués sont négatifs.

Des biopsies pratiquées au 21^{e} et 22^{e} jour du cycle permettent de voir dans les deux cas un aspect normal des tubes au stade folliculino-lutéinique avec présence de glycogène à l'apex cellulaire et à l'intérieur des tubes, mais le stroma est spécialement lâche, œdémateux, avec de très grandes cellules, avec la présence de nombreux îlots d'allure mucoïde ou ayant franchement subi la transformation déciduiforme; il y a de plus présence d'inclusions donnant la réaction glycogénique dans les cellules constitutives de ces îlots.

Une nouvelle biopsie dans le cas 42, pratiquée au 16^{e} jour du cycle suivant montre un aspect presque identique donc maturation précoce.

OBSERVATION N° 43. — Nous sommes en présence d'une femme de 34 ans en état de stérilité primaire après 11 ans de mariage. Le cycle menstruel est normal et les divers examens négatifs.

Une biopsie pratiquée au 21^{e} jour montre un aspect du stade folliculinique vers le 10^{e} jour du cycle. On note quelques images dystrophiques également: polystratification épithéliale, quelques tubes dilatés à tendance kystique avec épithélium plat, absence de glycogène.

Il y a persistance de l'état folliculinique en période prémenstruelle. Il s'agissait d'une dystrophie hyperfolliculinique.

OBSERVATION N° 44. — Nous sommes en présence d'une femme de 26 ans en état de stérilité primaire après 4 ans de mariage et présentant un état d'hypoménorrhée d'ailleurs ancienne.

Une biopsie pratiquée au 23e jour du cycle permet de voir un aspect de la muqueuse du stade folliculinique intermédiaire, du type 15/18e jour environ. Le stroma est légèrement œdémateux; les tubes assez nombreux sont dentelés. L'épithélium est haut, le noyau médian, il y a des traces de glycogène à l'apex cellulaire. On note également une légère fibrose périvasculaire.

Cette préparation est remarquable par l'existence d'ilots de métaplasie du stroma sous forme de rosaces régulières constituées par des cellules fusiformes à noyaux très chromatiques, arrangés en trousseaux divergents réalisant un microfibrome, mais micro-fibrome dont le tourbillonnement des fibres serait excentrique et divergent.

On peut penser en raison de l'aspect des tubes et de la présence de glycogène qu'il y a ovulation. En dehors de cela il y a présence d'image décalée et dystrophie d'allure hyperfolliculinique immédiate ou par carence progestéronique.

Une nouvelle biopsie pratiquée le 25e jour du cycle suivant permet de voir le même aspect: image décalée, accentuation des signes de la prépondérance folliculinique dans la deuxième moitié du cycle.

L'administration de Progestérone a amené d'abord un flux menstruel normal puis la possibilité d'une grossesse qui est actuellement en cours.

OBSERVATION N° 45. — Il s'agit d'une femme de 30 ans en état de stérilité secondaire avec ménorragies, quelques métrorragies irrégulières, mastodynie prémenstruelle.

Une biopsie pratiquée montre des images glandulo-kystiques avec un stroma assez dense. Il s'agit d'une hyperfolliculinie typique avec quelques îlots microfibromateux.

OBSERVATION N° 46. — Nous sommes en présence

d'une femme de 40 ans, réglée tous les 30, 31 jours régulièrement, depuis 10 ans en état de stérilité primaire.

Une biopsie pratiquée au 28e jour du cycle permet de voir une image décalée du stade folliculo-lutéinique vers le 17/19e jour. On note également la présence de traces de glycogène.

OBSERVATION N° 47. — Nous sommes en présence d'une femme de 28 ans en état de stérilité primaire après 4 ans de mariage et par ailleurs en état d'hypoménorrhée datant de quelques mois.

Une biopsie est pratiquée au 24e jour du cycle. (Les règles ont apparu le surlendemain). Cette biopsie permet de voir un aspect au stade folliculinique du 12/13e jour et la persistance typique du stade folliculinique en période pré-menstruelle. Il n'y a pas de glycogène.

L'existence de l'évolution est impossible à fixer.

OBSERVATION N° 48. — Il s'agit d'une femme de 29 ans en état de stérilité primaire après 4 ans de mariage, ne présentant aucun symptôme gynécologique fonctionnel ou organique, bien réglée habituellement.

Une biopsie pratiquée le 22e jour du cycle, permet de voir une image du stade intermédiaire du 16/17e jour, mais elle permet de noter également la présence d'inclusions glycogéniques intra-épithéliales et quelques aspects dystrophiques : polystratification, densification fibroïde péri-tubulaire et péri-vasculaire très importante.

En résumé, image décalée, symptômes de prépondérance folliculinique.

Divers

OBSERVATION N° 49. — Il s'agit d'une femme de 39 ans atteinte d'acromégalie (ADENOME EOSINOPHILE DE L'HYPOPHYSE). Cette femme est en état d'aménorrhée depuis 13 mois.

La biopsie permet de voir une muqueuse plutôt épaisse avec un stroma dense, fibreux, très développé. Le rapport stroma

sur tubes est de 3/1. On note également une grosse fibrose péri-tubulaire et péri-vasculaire (vaisseaux rares). Quant aux tubes, ils sont longs, sinueux et dentelés. L'épithélium est cylindro-cubique; le noyau est basal, il n'y a pas de glycogène.

OBSERVATION N° 50. — Il s'agit d'une femme de 43 ans présentant un CRANIO- PHARYNGIOME avec oligo et hypoménorrhée.

Un prélèvement pratiqué au 24e jour supposé du cycle (les règles sont apparues 7 jours plus tard) permet de voir une légère hypoplasie de la muqueuse. Le stroma est assez peu homogène, œdémateux dans l'ensemble mais présentant des îlots densifiés sans maximum péri-tubulaire ou péri-vasculaire. Les tubes sont peu développés avec un épithélium cylindro-cubique. On constate la présence de glycogène en traces donnant la réaction de Feulgen à l'apex cellulaire. Il existe enfin un noyau basal, peu chromatique. Dans l'ensemble on se trouve devant une image d'hyperactivité endomètriale généralisée.

OBSERVATION N° 51. — Il s'agit d'une femme de 43 ans atteinte de MALADIE DE SIMMONDS présentant une aménorrhée depuis 3 ans. L'examen permet de constater la présence d'un utérus très petit (toucher vaginal).

La biopsie est pratiquement impossible car l'appareil ne ramène que des débrits insignifiants. Quelques menus fragments traités cependant, montrent des îlots de tissu conjonctif sans signification.

OBSERVATION N° 52. — Nous sommes en présence d'une femme de 39 ans atteinte de MALADIE DE CUSHING typique, datant de 20 mois. On note une hypertension artérielle importante, la présence de vergetures, un état de virilisation marqué; toutefois on ne met pas en évidence des signes de lésions surrénaliennes ou hypophysaires. L'aménorrhée date de 14 mois.

La biopsie pratiquée permet de voir une muqueuse peu épaisse avec un stroma légèrement œdémateux et cela d'une manière très homogène; tout au plus quelques plages ou le

noyau paraît plus sombre et l'ensemble cellulaire plus dense sont à noter. Les tubes sont en nombre réduit. Le rapport stroma sur tube est de 3/1. Il s'agit indiscutablement d'un polymorphisme tubulaire; certains tubes sont étroits, très régulièrement arrondis, d'autres sont plus larges et godronnés. Dans l'ensemble l'épithélium est cylindro-cubique avec un noyau basal; de plus, il n'existe pas de glycogène. Les cellules épithéliales donnent l'impression d'un état quiescent. Enfin il n'y a pas d'épines conjonctives, pas de fibrose périvasculaire. Les vaisseaux sont peu nombreux.

OBSERVATION N° 53. — Il s'agit d'une femme de 31 ans qui présentait des AVORTEMENTS A REPETITION. Son cycle menstruel était parfait. Divers examens pratiqués se révélèrent négatifs. Parmi ces avortements à répétition, la patiente en a fait en particulier 2 coup sur coup à la 10e semaine.

Une biopsie pratiquée au 23e jour du cycle permet de constater l'aspect typique du stade folliculinique au 14/15e jour, avec toutefois des images de décalage. Nous étions très probablement en présence d'une carence progestéronique.

OBSERVATION N° 54. — Nous sommes en présence d'une femme de 22 ans atteinte d'un ETAT DE PERVERSION CONSTITUTIONNELLE avec d'importantes manifestations nymphomaniaques. Le prurit est allégué. On ne remarque aucun accident gynécologique.

La biopsie pratiquée au 18e jour du cycle nous permet de voir une muqueuse épaisse du type folliculo-lutéinique avancé (25e jour), avec un stroma très lâche et homogène. Il existe du glycogène intra-tubulaire; les tubes sont larges et godronnés et de nombreuses houppes cellulaires sur axe conjonctif sont à remarquer.

Nous sommes en présence d'un déséquilibre hormonal au profit de l'action progestéronique.

CHAPITRE VI

Les anomalies morphologiques de l'endomètre

Nous avons écrit plus haut qu'on pouvait classer les anomalies endométriales révélées par la biopsie dans deux grands groupes, déterminés empiriquement :

1°) celui des anomalies bien connues, décrites une fois pour toutes et classées du point de vue de leur signification physio-pathologique.

2°) celui des dystrophies qui se séparent par leur atypie des précédentes et à l'égard desquelles le diagnostic « cyto-hormonal » est délicat à établir.

Il est nécessaire de noter qu'il existe toutes les transitions entre ces états et que justement ces transitions permettent en grande partie de les rattacher de près ou de loin à l'un des aspects déjà bien connus.

Nous négligerons seulement les anomalies du premier groupe ; de nombreux ouvrages, classiques maintenant, en traitent et s'appuient sur un nombre important d'observations. Nous avons préféré étudier en détail les dystrophies plus rares et c'est ce qui nous a paru la meilleure façon d'utiliser le petit nombre relatif d'observations dont nous disposons. Il est réellement difficile de fournir un classement des états dystrophiques mineurs de l'endomètre. Nous avons retenu les aspects principaux qui nous ont paru assez constants à eux-mêmes et suffisamment individualisés pour justifier un cadre autonome et ainsi comporter une signification physio-pathologique relativement classique.

I. — *Les densifications du stroma.*

Dans ces cas, le stromacytogène garde dans les dernières phases du cycle l'aspect serré qui caractérise les premiers moments de la phase folliculinique. Il arrive même que cette densification soit très accentuée pour constituer une véritable dystrophie. Les cellules deviennent fusiformes, le noyau lui-même est ovoïde et très chromatique ; ces cellules s'arrangent en ordre parallèle, en « banc de poisson » extrêmement serré. La muqueuse ainsi remaniée, prend une allure hypoplasique. Cette densification du stroma peut se présenter d'une manière très homogène. Il est alors habituel de constater une certaine pauvreté dans le nombre et le développement des tubes qui restent rectilignes, régulièrement arrondis, peu nombreux. Souvent l'épithélium est plutôt cubique que cylindrique ou même aplati. Parfois, les tubes prennent un aspect nettement dilaté, presque kystique. L'hypoplasie endomètriale avec densification du stroma parait habituellement caractériser une surcharge folliculinique ; d'ailleurs, il existe toutes les transitions entre ces états et les formes franchement « hyperfolliculiniques » de la dégénérescence glandulo-kystique qui comporte, dans sa forme habituelle, précisément la densification choriale. C'est le cas de nos observations 1, 2, 3 (2e biopsie surtout), 7 et 8, 30, 33 où les coupes montraient une évolution dans un climat d'hyperfolliculinie, climat confirmé habituellement par le traitement correctif, progestérone, testostérone, et dans deux cas par l'aggravation des accidents consécutivement à l'administration de folliculine.

Au cours de ces densifications choriales, il est habituel de noter qu'il existe à peu près constamment une exagération de la densification à la périphérie des tubes et autour des vaisseaux. Cette fibrose péri-vasculaire et péri-tubulaire peut être prédominante.

Nous n'avons pas observé de fibrose péri-tubulaire assez individualisée pour caractériser la coupe. La fibrose tubulaire, compagne de la densification choriale en général, a la même signification qu'elle. Elle est constamment très marquée au cours des dégénérescences glandulo-kystiques (observations 5,

15 et 29). Quand elle existe nettement, dans un cas douteux, elle doit orienter vers l'hyperfolliculinie active plutôt que relative. Quelques auteurs pensent que la fibrose péri-tubulaire est à l'origine de la dilatation kystique en enserrant le tube qu'elle finit par étrangler et aussi des images en fromage de gruyère. Quelques-unes de nos observations où peuvent se lire les divers degrés de la fibrose correspondant à des stades progressifs de la dilatation kystique confirmeraient cette opinion.

La fibrose péri-vasculaire a une autonomie certaine (observations 4, 7, 8, 36). Dans les cas les plus purs, on observe autour des artérioles de la muqueuse utérine le développement de figures assez comparables à celle des fibroses péri-tubulaires. Mais ici, la condensation choriale est très limitée à la périphérie vasculaire. Au-delà, le stroma est normal ; même autour des tubes on n'observe rien d'autre que la densification légère habituelle. Autour des vaisseaux, c'est un agencement bien ordonné, en trousseaux concentriques, de cellules fusiformes, régulières, accolées avec densité. La trame fibro-élastique du vaisseau est aussi très épaissie et des fibres élastiques s'échappent comme venant des tuniques vasculaires pour se mêler à l'anneau fibroïde réalisé autour de l'artériole par la densification et la métaplasie du chorion comme le montre la coloration par *l'orcéine*. Parfois, la densification est si importante qu'aucune démarcation n'est possible entre le stroma endomètrial et la tunique vasculaire (observation 13). Il y a alors association de densification choriale péri-vasculaire et augmentation de la trame fibro-élastique qui appartient en propre à l'artère spiralée. Nous avons toujours vu la fibrose vasculo-péri-vasculaire évoluer dans un contexte structural évocateur des dysplasies du type folliculinique. La densification du stroma peut n'exister que par plages assez isolées ; ce sont les *arrangements tourbillonnants, la métaplasie fusiforme localisée* et le *micro-fibrome*.

Au milieu d'un stroma normal, ou seulement un peu plus serré que normalement, on aperçoit une plage caractérisée par l'extrême densité cellulaire et l'arrangement très spécial des cellules ; dans certains cas, les cellules toujours très allongées

s'arrangent parallèlement ou s'imbriquent et forment un trousseau fibreux allongé, isolé, au milieu du stroma normal, en gerbe. Plus souvent, les cellules se groupent en convergeant pour former un amas arrondi, bulbeux, d'allure tourbillonnante, revêtant parfaitement soit l'aspect d'une formation schwannoïde, soit celui d'un fibrome en miniature. Et ce n'est pas une petite surprise que de découvrir de parfaits micro-fibromes au milieu du stroma endomètrial à raison de 4 ou 5 sur une coupe (observations 20 et 21, 34, 37). Dans un cas (observation 44), le groupement des cellules dans les formations fibromatoïdes se fait d'une manière divergente donnant un très curieux aspect en rosace. Dans tous les cas, les arrangements en trousseaux fibreux longitudinaux ou tourbillonnants et les micro-fibromes sont alliés des dystrophies du type hyperfolliculinique plus ou moins marqué, ce qui permet, outre les résultats thérapeutiques, de rattacher ces dystrophies aux états d'hyperfolliculinie. Toutes les transitions existent d'ailleurs, micro-fibromes et très considérable fibrose périvasculo-tubulaire (observation 37), micro-fibrome, fibrose périvasculaire et densification choriale générale avec tendance vasculo-kystique (observation 12). Il est intéressant de rapprocher ces considération des idées qui se font jour à l'heure actuelle, notamment à la suite de travaux de MM. Ducuing et Bimes pour l'histogénèse et la pathologie du fibrome utérin.

II. — *Les distensions du stroma.*

A l'état normal, à mesure que se développe l'endomètre et que s'établit l'état progestatique, le stroma devient de plus en plus œdémateux, les cellules deviennent polycycliques ou même arrondies, grosses et claires. Certaines dysplasies sont caractérisées par l'exagération de ce processus. Le terme ultime en est *la transformation déciduiforme,* où le stroma devient très abondant, très clair et où le noyau devient gros, peu chargé en chromatine. Quant au protoplasme, il présente des inclusions glycogéniques. La transformation déciduiforme du stroma peut être très légère et très localisée et alors périvasculaire. Le caractère pathologique de cette transformation est

bien léger, tout au plus s'agit-il de la marque d'un déséquilibre en faveur de la prédominance de la progestérone (observation 22). En ce qui concerne la métaplasie déciduiforme totale (observation 31), nous avons fréquemment observé une image de stroma très lâche, très œdémateux, anormalement distendu, avec des cellules ballonnisées, hypocolorables.

D'une manière généralisée et homogène (observations 16, 27, 28), ou insulaire (observation 31), il n'est pas rare de trouver quelques cellules qui donnent plus ou moins nettement la réaction glycogénique au BAUER-FEULGEN. Ce sont (observations 41 et 42) de véritables îlots de transformation déciduiforme que nous avons trouvés entourés de stroma œdémateux quasi normal, mais nous avons noté également partout des îlots d'aspect mucoïde, distingués seulement des îlots déciduiformes par l'absence d'inclusion glycogénique.

Par le contexte histologique, muqueuse très épaisse, tubes très développés et les résultats thérapeutiques, il semble qu'une action progestéronique très prépondérante soit d'habitude à l'origine de cette dystrophie.

III. — *Le polymorphisme chorial.*

C'est la rencontre sur la même coupe de dystrophies choriales, les unes du type densification avec fibrose, les autres du type distension avec ou sans transformation déciduiforme. Nous avons retrouvé cet aspect trois fois, peu marqué dans l'observation 11, très net dans l'observation 4, très net aussi, mais associé à un polymorphisme tubulaire non moins marqué dans l'observation 14 qui réunit sur la même coupe, appartenant au même fragment des aspects folliculiniques, intermédiaires et mixtes folliculo-lutéiniques. Nous ne nous sentons pas capable de donner l'interprétation cyto-hormonale de tels cas.

IV. — *Les dystrophies épithéliales.*

On rencontre assez souvent un *aplatissement relatif* des cellules cubiques ou même pavimenteuses dans les deux tiers derniers du cycle où la forme cylindrique est l'état normal.

Cela s'accompagne, soit d'un rétrécissement général des tubes, soit plus fréquemment d'une véritable dilatation, ébauche de déformation kystique. Dans le premier cas, il y a hypoplasie générale de la muqueuse légère, et souvent image décalée; le second cas évolue dans un climat général d'hyper-folliculinie avec densification du stroma et fibrose péri-vasculo-tubulaire (observations 3, 7, 30, 33, 48). Plus individualisées sont les dystrophies tubulaires suivantes:

A) *Polystratification* (observations 4, 7, 8, 12, 29). Il s'agit d'une prolifération de l'épithélium des tubes qui se présente réparti sur plusieurs assises bien que la coupe passe dans le plan perpendiculaire à l'axe du tube. La lumière du tube est réduite. Les cellules sont hautes, foncées; le noyau est gros et très chromatique.

Cette prolifération épithéliale dans nos cas et comme l'a noté MORICARD, n'intéresse que certains points de la muqueuse, souvent très limités. Elle s'accompagne d'images en cocarde, en doigt de gant, témoins d'invaginations intra-tubulaires, telle qu'on la rencontre au cours des états hyperfolliculiniques classiques, associée parfois à un début de transformations kystiques des tubes. La coïncidence de polystratifications et d'invaginations a une fréquence frappante. Cet état dystrophique se rencontre dans des cas de métrorragies et de ménorragies toujours au-dessus de 38 ans. Nous nous rangerions volontiers à l'avis de MORICARD qui en fait « la traduction d'une surcharge hormonale folliculinique intense »; certes, il nous semble que la polystratification régulière ou même la seule présence *d'assises nucléaires* multiples est particulièrement fréquente à la période pré-ménopausique et qu'elle traduit la surcharge folliculinique au cours de cette période (observations 7, 8, 12), mais chez une femme jeune (observations 29 et 35), la polystratification épithéliale que nous avons enregistrée était spécialement intense jusqu'à annuler presque la lumière tubulaire, tout en présentant un contexte structural de dégénérescence glandulo-kystique incontestable; aussi cela prouve qu'il ne faut pas oublier qu'il existe des relations entre la dystrophie épithéliale et l'hyperfolliculinie, hyperfolliculinie qui coexiste

d'ailleurs fréquemment avec des dystrophies densifiantes du stroma, micro-fibromateuses en particulier (observation 37). Il est essentiel donc de ne pas confondre la polystratification simple avec les houppes cellulaires sur axe conjonctif qui ont une signification normale d'activité lutéinique.

B) *Désorganisation épithéliale.*

Le cas est unique (observation 32). Il s'agit, sur plusieurs fragments biopsiques, d'une désorganisation totale de l'architecture tubulaire habituelle. Le stroma est rare, mais d'apparence normale ; l'irrégularité des tubes, la polystratification cylindrique à cellules très claires, hautes, irrégulièrement assemblées, les plissements désordonnés, l'énorme proportion d'éléments épithéliaux évoquent la néoplasie. On pouvait d'autant mieux soulever l'hypothèse de la dégénérescence maligne qu'il existe quelques anomalies nucléaires, mais la base tubulaire est respectée et il n'y a réellement aucune monstruosité cellulaire. Cette dystrophie dont la cause n'est pas connue n'intéresse, de l'avis de tous ceux qui l'ont rencontrée, qu'une portion de la muqueuse. Il semble qu'il en ait été ainsi dans notre cas. Une deuxième biopsie pratiquée au cycle suivant a confirmé cette hypothèse.

C) *Le polymorphisme tubulaire.*

Nous employons ce terme par homologie avec le polymorphisme chorial. Il s'agit d'une dystrophie épithéliale rare. Nous n'en rapporterons qu'un cas (observation 17). Au premier aspect, on ne voit qu'une muqueuse au stade mixte, mais l'étude des tubes montre que quelques-uns sont normaux, longs, repliés et godronnés. Les cellules sont hautes ; il existe des inclusions glycogéniques et des houppes cellulaires sur axe conjonctif. D'autres tubes semblent appartenir à un stade antérieur ; ils sont très arrondis, réguliers, droits et étroits ; leur épithélium est plus plat que précédemment, le noyau est médian ; ces tubes sont nettement de la phase folliculinique. On voit encore, parmi les tubes, certains qui présentent des images dystrophiques, sous forme de polystratification avec réduction extrême de la lumière et cellules cubiques très sombres à noyau

très chromatique. Un certain polymorphisme chorial existe aussi puisqu'on peut voir des îlots mucoïdes et même déciduiformes avec réaction au BAUER-FEULGEN positives et des îlots densifiés avec ébauche d'arrangements tourbillonnants et fibrose péri-vasculo-tubulaire. Ces différents aspects épithéliochoriaux sont souvent très rapprochés, visibles sur le même champ microscopique. C'est un peu comme si la muqueuse faisait sa maturation par îlots indépendants dans leur évolution chronologique. Sur notre préparation, il y a plus que l'anomalie d'évolution de certains tubes, plus qu'un décalage de quelques jours dans l'apparition et la généralisation à toute la muqueuse de l'aspect folliculo-lutéinique ; les îlots des plus évolués correspondent au 22-23e jour, les plus « jeunes » au 10-12e jour et il y a des lésions de dystrophie hyperfolliculinique. Il s'agit, à notre sens, d'une dystrophie mineure mais dont l'intérêt spéculatif est grand puisque il s'agit en somme d'une autonomie territoriale de l'endomètre à l'égard des actions hormonales et que cela démontre la valeur de la notion de « réceptivité ».

D) *La disproportion stroma-tube.*

Cette disproportion est moins une dystrophie qu'un signe commun à de nombreuses anomalies structurales de l'endomètre et obtenue en comparant la préparation en cause avec une préparation présentant un état normal (le terme état étant pris ici dans le sens de « moment » de la muqueuse utérine, un peu comme on l'entend en fait de lithogravure par exemple !) A ce stade folliculinique, sur un champ microscopique, les 4/5e de la surface visible environ sont occupés par le stroma, le 1/5e restant par les tubes. Cette proportion s'inverse à la fin du stade mixte, en passant par l'égalité vers le 16-18e jour. La mesure du rapport stroma sur tube nous a paru toujours donner une précieuse indication générale. Elle est très intéressante à considérer quand la préparation est, qualitativement, à un certain stade, sans que la proportion stroma sur tube corresponde à ce stade, ou encore quand il existe un état de distension du stroma, pour que le rapport soit très influencé en faveur du stroma et ainsi de suite (observations 11, 13, 17 et surtout 38).

Quoi qu'il en soit, la mesure du rapport stoma sur tube, globale, sans prétention qualitative, nous paraît être d'un grand intérêt dans l'appréciation des dystrophies endométriales et nous a rendu de grands services.

E) *Les images décalées.*

Nous ne désirons pas nous étendre sur l'anomalie constituée par l'existence d'une image d'aspect normal, mais trouvée à une phase non correspondante du cycle, il s'agit d'image décalée.

Le décalage le plus fréquemment observé est la persistance de l'aspect de la phase folliculinique en période pré-menstruelle, entre le 23e et le 26e jour du cycle, date où l'on pratique d'habitude le prélèvement. Les tubes sont rares et étroits, bien réguliers, arrondis et rectilignes ; le stroma est dense, les noyaux du chorion sont très chromatiques, les cellules des tubes sont cubiques, le noyau est basal, il n'y a pas de glycogène ; c'est un aspect normal pour l'époque du 7e au 14e jour du cycle (observations 15, 24, 46, 47). Plus rarement, l'aspect est celui d'une muqueuse plus évoluée, du 14e au 21e jour, c'est-à-dire de période folliculo-lutéinique (observations 26 et 48). Deux fois, il s'agissait de méno-métrorragie, deux fois d'hypo et d'oligoménorrhée et dans deux cas de stérilité. Dans quelques observations, le décalage s'accompagne de lésions dystrophiques caractérisées, c'est-à-dire qu'il y a polystratification, quelques invaginations et des manifestations de la série « hyperfolliculinique ».

Plus rare est le décalage inverse. L'existence d'un état progestatif, c'est-à-dire avec un stroma œdémateux, avec quelques amas de cellules déciduiformes, avec des tubes larges, bosselés et contournés, avec la présence de glycogène, etc... est, à un moment précoce du cycle, entre le 15e et le 20e jour de ce cycle, une anomalie rare que nous n'avons rencontrée que deux fois (observations 41 et surtout 42). En pratique, il s'agit de persistance en période pré-menstruelle d'un état folliculinique, associé quelquefois à des dystrophies mineures. A l'égard des images décalées, c'est souvent le problème de l'ovulation qui est à discuter. Nous avons déjà dit que la présence de glyco-

gène est un critère fidèle en pratique, mais nous ne pensons pas, à la suite de MM. Cotte et Mileff, que les épines de réticuline péri-tubulaire et inter-épithéliale, venues du stroma aient une signification histo-pathologique assurée dans ce sens.

Il faut en terminant rappeler que la constatation d'une image décalée peut être liée :

1°) à l'absence d'action progestéronique et alors la préparation est celle d'une muqueuse à un stade précoce net.

2°) à l'insuffisance de cette action ou à une insuffisance globale des influences folliculo-progestéroniques de la dernière partie du cycle (observation 30), avec signes de maturation très imparfaite ; on ne peut décider s'il s'agit de carence hormonale ou de troubles de la réceptivité.

3°) à une lenteur spéciale de la maturation (observation 18) qui ne peut être rendue formelle que par des biopsies en série. C'est normal si le cycle est très long.

4°) on a enfin parlé, sans preuve spéciale, de déséquilibre avec antagonisme folliculo-progestéronique au cours de la phase de maturation.

Il est élémentaire de rappeler qu'on ne doit pas prendre pour image décalée l'image normale du dixième jour chez une malade qui présente une hémorragie de l'inter-menstruum, confondue avec les règles normales, tant qu'on n'est pas sûr d'avoir pratiqué une biopsie au 23e jour (telle la malade de l'observation 19).

Plus rarement, il s'agit de l'erreur inverse ; chez les mêmes malades, il arrive que l'on prenne pour un état progestatif anticipé (rarissime hors quelques cas de dystrophie déciduiforme avec kyste lutéinique), une muqueuse normale au 22-24e jour, quand on ne sait plus quelle est l'hémorragie menstruelle et celle de l'inter-menstruum. Toutes ces erreurs sont aisément corrigées par une biopsie pratiquée quinze jours plus tard.

Nous avons eu la chance d'avoir à notre disposition des biopsies d'endomètre pratiquées sur des malades porteuses

d'affections hypophysaires avec troubles menstruels caractérisés. Leur analyse détaillée dépasse le cadre de ce travail. Notons qu'en fait d'adénome hypophysaire et de maladie de CUSHING, il y a un arrêt de la fonction menstruelle avec « mise au repos » de l'endomètre, sans altérations graves; apparemment, cet endomètre est susceptible de reprendre ses fonctions facilement et rapidement. Il n'en est pas de même au cours d'une maladie de SIMMONDS qui amène une atrophie intense de la muqueuse utérine.

CHAPITRE VII

Classement des Observations

Dans le cours du chapitre précédent, il n'a guère été question des symptomes cliniques. C'est qu'il n'existe aucune correspondance entre les signes présentés : métrorragies, aménorrhée, stérilité, etc..., et la morphologie de l'endomètre, ni évidemment avec les divers troubles hormonaux. C'est ainsi que la métrorragie s'observe aussi bien au cours d'une hyperfolliculinie avec image « fromage de gruyère » (observation 5) ou au cours d'une densification du stroma avec fibrose péri-vasculo-tubulaire (observation 12) que dans les états de la muqueuse présentant des aspects de métaplasies déciduiformes (observation 16) ou de polymorphisme chorial (observation 4).

On peut multiplier les exemples. Inversement, à une dystrophie, à une perturbation fonctionnelle donnée ne correspond pas une symptomatologie univoque. L'hyperprogestéronie, avec sa dystrophie déciduiforme donne aussi bien l'hyperménorrhée (observation 22) que l'hypoménorrhée (observation 31). Le fait est encore plus frappant à l'égard des syndromes et des altérations structurales « hyperfolliculiniques ».

Nous ne donnerons pour l'analyse de nos observations que des tableaux, les observations étant longuement commentées au cours des chapitres précédents.

TABLEAU I. — Il porte sur 115 observations (123 biopsies), c'est-à-dire sur la plupart de celles qui ont été recueil-

Tableau I

	Métrorragies Ménorragies Hyperménorrhées	Aménorrhée	Hypoménorrhée Oligoménorrhée	Stérilité	Dysménorrhée isolée	Divers
Muqueuse normale	6	2	14	9	5	3
Anomalies sans conclusion possible	5		4	2		
Image décalée	4	1	2	5		1
Dystrophie mineure	19	1	9	4	3	4
Fromage de gruyère Dystrophie hyperfolliculinique caractérisée Hyperplasie kystique	6	1		1		
Dystrophie hyperprogestéronique ou de surcharge mixte	5		1			
Hyperplasie globale	1	1				4
Nombre d'Observations	46	6	30	21	8	12

123 observations au total

	Hyperménorrhée Ménorragies Métrorragies	Aménorrhée	Hypoménorrhée Oligoménorrhée	Dysménorrhée simple	Stérilité	Avortements en série	Total des Observations
Hyperplasie glandulo-kystique	4		1		1		
Densification homogène du stroma Signes tubulaires série kystique	5		2	1			
Fibrose périvasculo-tubulaire prédominante	3		1				
Métaplasie fusiforme localisée microfibromatose	3		1		1		
Distension homogène du stroma et transformation déciduiforme	4		1	2			
Polymorphisme chorial	2		2				
Polystratification épithéliale	1				3	1	
Désorganisation épithéliale			1				
Polymorphisme des tubes	1		1				
Décalage avec persistance d'état folliculinique en période pré-menstruelle	4	1	1		4	1	
Autres décalages					1		
Hypoplasie simple sans densification ni autre dystrophie	1	1				1	
Nombre d'observations	28	2	11	3	10	3	57

Tableau II

lies auprès des médecins de la Clinique Obstétricale de la Faculté et du Laboratoire de la Clinique Neurologique, sans distinction de symptomes, de substratum physiopathologique ou d'aspect morphologique des biopsies.

TABLEAU II. — Il groupe les préparations qui montrent un état dystrophique. Ce tableau est spécialement destiné à indiquer la fréquence des différents états dystrophiques de l'endomètre. Nous avons strictement limité ce tableau aux cas que nous avons pu étudier en détail et pour lesquels nous disposons d'un contexte clinique suffisant et précis. Ce sont ceux que nous avons rapportés précédemment, auxquels nous avons ajouté 2 cas récents d'avortement. Il est bien entendu que chaque biopsie ne figure qu'à une rubrique, celle de la dystrophie prédominante.

Conclusions

I. — L'exploration de la fonction ovarienne en utilisant le critère morphologique de l'action folliculinique et progestéronique sur l'endomètre par la biopsie est un moyen d'investigation commode et spécialement intéressant.

II. — Du point de vue gynécologique, plus de 120 biopsies ont été effectuées sans accident ni incident.

III. — A condition de se soumettre à une routine de technique histologique bien éprouvée et de tenir compte des conditions d'interprétation des anomalies structurales de l'endomètre, le diagnostic cyto-hormonal utérin apporte des critères d'une grande probabilité à l'égard de l'action normale et pathologique des substances œstrogènes et progestatives sur l'utérus.

Il y a quatre possibilités :

ou l'image est absolument normale et aucune conclusion n'est alors possible,

ou l'image est normale, mais décalée sous le rapport de la date du prélèvement comparée au moment supposé du cycle utérin,

ou l'image est pathologique pouvant être rangée dans un type d'images pathologiques bien étudiées ; cette image correspond alors à un dysfonctionnement précis,

ou l'image est pathologique, mais avec des lésions mineures ou d'interprétation délicate.

Ne disposant que de peu d'observations, mais celles-ci comportant un contexte clinique et souvent un prolongement in-

téressant, nous nous sommes attachés au classement de ces images pathologiques avec lésions mineures et dans la mesure du possible, à l'identification de leur correspondance hormonale.

Nous distinguons en considérant la malformation prédominante *des distrophies choriales*

par densification homogène,

par densification et métaplasie insulaire accompagnées de fibroses et de microfibromatoses,

par distension œdémateuse et déciduiforme,

par polymorphisme,

et *des dystrophies choriales*

avec polystratifications,

avec désorganisations tubulaires,

avec polymorphisme tubulaire.

Pour certains, la correspondance dysfonctionnelle parait assurée, surcharge folliculinique à l'égard de densifications choriales, surcharge progestéronique ou mixte à l'égard des distensions choriales. Pour les autres, rien ne saurait être décidément établi et on doit se contenter d'aligner côte à côte l'observation clinique et la description histo-pathologique en enrichissant si possible cette confrontation du résultat de la thérapeutique hormonale sur les accidents fonctionnels et sur la structure de l'endomètre, par des biopsies consécutives.

Dans tous les cas, l'appréciation du rapport stroma-tubes, établi en comparant la place occupée par chacun sur la coupe est une notion simple d'acquisition facile, qui paraît rendre un service important dans l'appréciation générale de la préparation.

IV. — Dans l'état actuel des choses, il n'est pas possible de figurer une correspondance valable entre les accidents fonctionnels, métrorragies, aménorrhées, dysménorrhées, hypoménorrhées, stérilité, et les aspects structuraux de l'endomètre ou les dysfonctionnements ovariens. Le même trouble fonctionnel peut être consécutif à différentes perturbations hormonales ovariennes et inversement. Là, on ne peut qu'établir des statistiques.

V. — Si la biopsie de l'endomètre rend de très grands services en hormonologie gynécologique pratique, elle est pour le biologiste une méthode spécialement séduisante qui vise à déceler le trouble fonctionnel à partir de l'altération structurale.

Bibliographie

Le nombre des travaux consacrés aux biopsies de l'endomètre est très considérable. Nous ne mentionnerons que ceux que nous connaissons pour les avoir lus, et qu'il est possible aisément de connaître.

BECLÈRE. — *Les hemorragies préménopausiques. (Presse Médicale* n° 76, 1934, et *Monde Médical,* 1er novembre 1938).

BÎMES. — *Les images histologiques de la gravidité.* (Thèse Sciences, Toulouse, 1942).

DUMAS. — *Etudes des hemorragies intra-péritonéales non gravidiques d'origine génitale chez la femme.* (Thèse Médecine, Toulouse, 1942).

DUCUING. — *Considération sur l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. (Toulouse Médical,* 1946, p. 551).

DUCUING. — *Le fibromyome utérin.* (1 vol. Masson, 1946).

DUCUING, GUILHEM et BÎMES. — *Hyperfolliculinisme et Fibromyome utérin. (Toulouse Médical,* 1946, p. 2).

GUILHEM et BÎMES. — *La biopsie de l'endomètre en pratique gynécologique. (Toulouse Médical,* 1946, p. 524).

MILEFF. — *L'histophysiologie normale et pathologique de la muqueuse vaginale.* (Thèse Médecine, Lyon, 1939).

MORICARD. — *Exploration cyto-hormonale et physiopathologie gynécologique. (Annales d'Endocrinologie,* p. 122, Septembre 1942, tome 3, n° 3).

MORICARD et ROBEY. — *Classification des états dystrophiques de la muqueuse utérine humaine. (Annales d'endocrinologie,* page 41, tome IV, n° 1, 1943).

MORICARD et ROBEY. — *Classification des états dystrophiques de la muqueuse utérine humaine. (Annales d'endocrinologie,* page 258, tome II, n° 4-5, Décembre 1941).

MOCQUOT et MORICARD. — *Fréquence des évolutions anormales de l'endomètre dans les stérilités endocriniennes féminines. (Annales d'endocrinologie,* page 178, tome V, n° 4-5 1945).

MOCQUOT et PALMER. — *Les dysménorrhées et leur traitement. (Bulletin Médical,* n° 1 1941, page 4).

NETTER. — *Etude clinique et critique des tests ovariens. (Presse Médicale,* n° 11 1942).

VARANGOT. — *Hormonologie gynécologique.* (1 vol., Massôn, 1942).

WALLERT. — *Syndromes hyperfolliculiniques. (Presse Médicale,* n° 2 1939).

Vu : *Le Doyen,*
CALVET.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
ROBERT GARIPUY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 17 Décembre 1946.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

Imprimerie FORESTIÉ, 23, rue de la République, Montauban